EXPERIENTIA

DECIMO SUO ANNO

REVUE MENSUELLE DES SCIENCES PURES ET APPLIQUÉES
MONATSSCHRIFT FÜR DAS GESAMTE GEBIET DER NATURWISSENSCHAFT
RIVISTA MENSILE DI SCIENZE PURE E APPLICATE
MONTHLY JOURNAL OF PURE AND APPLIED SCIENCE

Editores:
R. MATTHEY · A. v. MURALT · L. RUZICKA · J. WEIGLE
Lausanne Bern Zürich Genève-Pasadena

Redactor: H. MISLIN, Basel

VERLAG BIRKHÄUSER AG. · BASEL 10
SUISSE — SCHWEIZ — SVIZZERA — SWITZERLAND

UNIVERSITY OF HAWAII LIBRARY
APR 28 '54

SOMMAIRE - INHALT - SOMMARIO - CONTENTS

D. H. R. Barton, O. Jeger, V. Prelog, and R. B. Woodward: The Constitutions of Cevine and Some Related Alkaloids 81
P. Müller und M. Spindler: Die Chemie der Insektizide, ihre Entwicklung und ihr heutiger Stand 91

Brèves communications - Kurze Mitteilungen - Brevi comunicazioni - Brief Reports

S. A. Simpson, J. F. Tait, A. Wettstein, R. Neher, J. v. Euw, O. Schindler und T. Reichstein: Konstitution des Aldosterons des neuen Mineralcorticoids 132
E. Schlittler, H. Saner und J. M. Müller: Reserpinin, ein neues Alkaloid aus *Rauwolfia serpentina* Benth. . . . 133
J. Harley-Mason: Mechanism of Tryptophane Biogenesis and Decomposition 134
O. Schnider, H. Frick und A. H. Lutz: Synthese neuer Schlafmittel der Pyridin- und Piperidinreihe 135
J. P. Cornaz und H. Deuel: Selektive Ionenaustauscher für Fe^{3+} 137
Ch. Oberling, W. Bernhard, Mme A. Dontcheff et P. Vigier: Observation et étude quantitative de corpuscules d'aspect virusal dans des cultures de sarcome de Rous 138
L. de Caro, G. Rindi, and E. Grana: Metabolic Effects of Neopyrithiamine and the Aneurin Contents in the Tissues of the Rat 140
W. Schüler, P. Desaulles und R. Meier: Elektrocortin-Wirkung im Glykogentest 142
E. Rothlin, M. Taeschler, H. Konzett und A. Cerletti: Über einige pharmakologische Untersuchungen synthetischer Alkoxy-tropinderivate 142
M. Zimmermann: Über die Sekretion saccharosespaltender Transglukosidasen im pflanzlichen Nektar 145

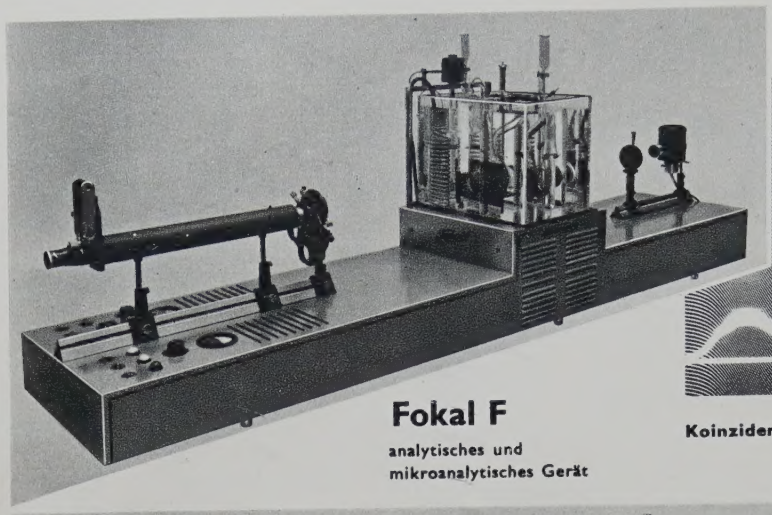
Nouveaux livres - Buchbesprechungen - Recensioni - Reviews

Elements of Wave Mechanics. By N. F. Mott (Cambridge University Press, London, 1952) (Ref. K. F. Moppert). . 146
Nonlinear Vibrations. By J. J. Stoker (Interscience Publishers Inc., New York, 1950) (Ref. K. F. Moppert) 146
Elements of Optical Mineralogy. By A. N. Winchell (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1951) (Ref. P. Bearth). . 147
Chemistry and Biology of Proteins. By Felix Haurowitz (Academic-Press Inc., New York, 1950) (Ref. H. J. Bielig) 147

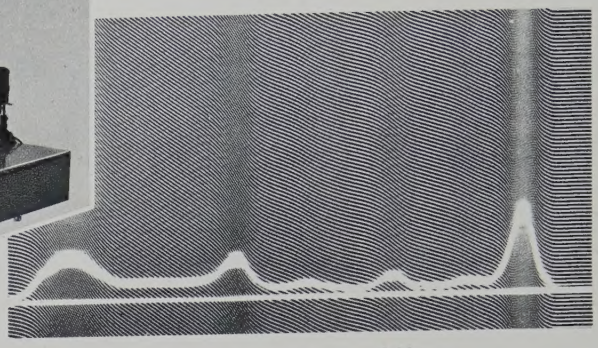
Informations - Informationen - Informazioni - Notes

Studiorum progressus: Alfred Studer: Vorkommen und Bedeutung des körpereigenen Heparins 148
Congressus 152

Elektrophorese-Apparaturen

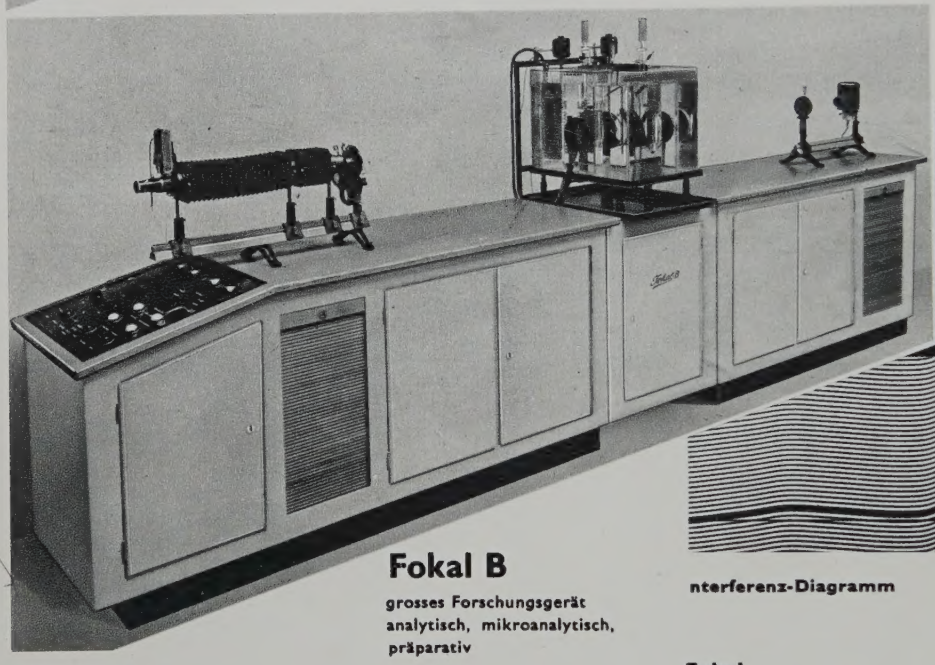


Fokal F
analytisches und
mikroanalytisches Gerät

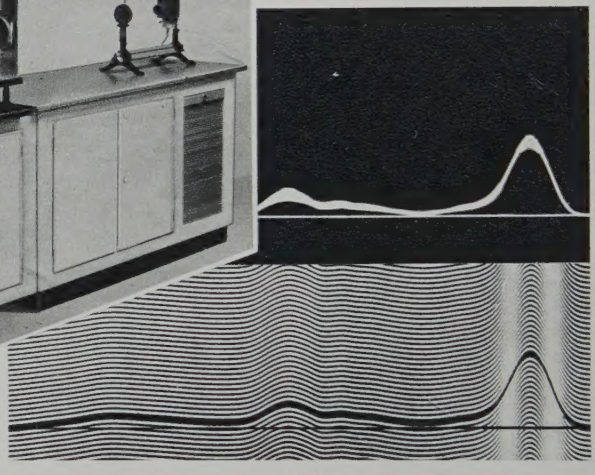


Koinzidenz-Diagramm

$\frac{c}{x}$ - und $\frac{dc/dx}{x}$ -Werte
c/x-Werte interferometrisch



Fokal B
grosses Forschungsgerät
analytisch, mikroanalytisch,
präparativ



nterferenz-Diagramm

$\frac{dc/dx}{x}$ -Werte auch interferometrisch

Die Fokal-Apparaturen bieten:

Bis 50mal erhöhte Genauigkeit durch die neuen Interferenz-Messmethoden unter Verwendung *normaler* Zellen • Höchste Präzision – Einfache Handhabung • Kurze Versuchsdauer (zirka 1 Stunde) • Rascher, automatischer Wechsel von Diagramm- zu Interferenzaufnahmen und umgekehrt.

Vollautomatischer Plexiglas-Thermostat • Ausgezeichnete elektronische Stabilisierung • Kriechstromfreie Zellensätze höchsten Wirkungsgrades für: Makroelektrophorese – Mikroelektrophorese – präparative Elektrophorese – Diffusionsmessungen • Automatisierte Lichtquellen. Automatisierte Mehrzweck-Spalte und -Gitter • Doppelte apochromatische Schlierenoptik. Anastigmatische abbildende Systeme (wechselbar) höchster Schärfe und Orthoskopie • Neben allen Diagramm-Methoden die neuen, bis 50mal genaueren Interferenz-Messmethoden für $\frac{c}{x}$ - und $\frac{dc/dx}{x}$ -Werte unter Verwendung normal breiter Zellen beliebiger Schichthöhe • Unter Patentschutz • Literatur und Unterlagen werden auf Verlangen bereitwilligst zugesandt durch die Hersteller der *Fokal*-Apparaturen

Fokal
electrophoresis outfits offer the following features:

New interference methods of recording permitting up to 50 times greater resolving power using cells of *normal* width • Maximum precision – automatic operation • Runs completed in one hour • Rapid automatic change-over from direct diagrams to interferometric recording.

Fully automatic Perspex thermostat. • Wide range electronic stabilization • Low loss cell sets of maximum efficiency for: standard- and micro-techniques, preparative electrophoresis, and diffusion measurements • Automatic light sources – automatic multi-purpose slits • Double apochromatic Schlieren lenses – anastigmatic objectives throughout • All diagram methods *plus* the latest interference methods (up to 50 times greater accuracy) for $\frac{c}{x}$ - and $\frac{dc/dx}{x}$ -measurements using cells of *normal* width • World-wide patent protection •

Literature and further informations will be gladly supplied by

Strübin & Co., Gerbergasse 25, Basel, Switzerland

Leitz Optische Instrumente

Mikroskope und mikroskopische Nebenapparate

Stereoskopische Binokularmikroskope

Mikrophotographische Apparate

Mikrotome

Optisch-physikalische Messgeräte

Technische Feinmessgeräte

Materialprüfgeräte

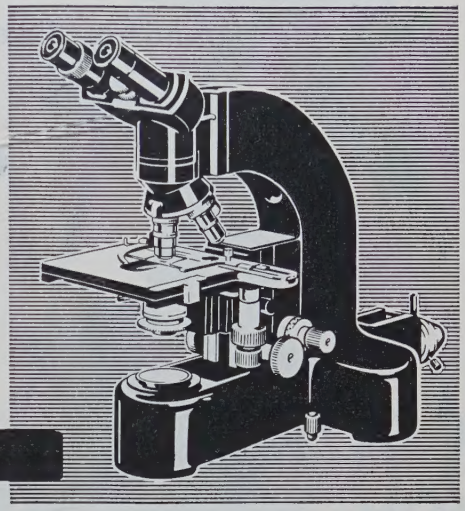
Kleinbildkamera LEICA
mit ihren Ergänzungseinrichtungen für wissenschaftliche und technische Photographie

Vergrösserungsapparate

Reproduktionsgeräte

Projektionsgeräte

Prismengläser



ERNST LEITZ GMBH WETZLAR

Verzeichnis der Inserenten – Liste des annonceurs – List of Advertisers – Experientia X/3

AG. für Chemie-Apparatebau, Zürich
Farbenfabriken Bayer, Leverkusen
Dr. Bender & Dr. Holbein AG., Zürich
Birkhäuser AG., Verlag, Basel
Chronica Botanica Co., Waltham, USA.
Ciba AG., Basel
Durand & Huguenin AG., Basel
Ganz & Co., Zürich
J. R. Geigy AG., Basel
Ed. Geistlich Söhne AG., Wolhusen
Helv. Chim. Acta, Verlag, Basel
F. Hoffmann-La Roche & Cie., Basel
Kern & Co. AG., Aarau
C. Kirchner AG., Bern
E. Leitz GmbH., Wetzlar
Lonza AG., Basel
E. Mettler, Zürich
Ozalid AG., Zürich
Polymetron AG., Zürich
Robapharm, Basel
Salvis AG., Luzern
Sandoz AG., Basel
Sauter AG., Basel
Schweiz. Bankgesellschaft, Basel
Schweiz. Kreditanstalt, Basel
Schweiz. Sprengstoff-Fabrik AG., Dottikon
AG. vorm. B. Siegfried, Zofingen
F. Strübin & Co., Basel
Trüb, Täuber & Co. AG., Zürich
Dr. A. Wander AG., Bern
Wepf & Co., Verlag, Basel
H. Wild AG., Heerbrugg

Die EXPERIENTIA kann in folgenden Ländern durch die Post abonniert werden:
Des abonnements pour EXPERIENTIA peuvent être commandés près des bureaux de postes des pays suivants:

Italien	Belgien, Luxemburg	Dänemark	Schweden	Portugal
Deutschland	Holland	Norwegen	Finnland	Marokko

L'EXPERIENTIA paraît le 15 de chaque mois. Vente et abonnement dans toutes les librairies suisses et étrangères, ou directement chez l'éditeur. Abonnement pour un an 32 francs pour la Suisse; pour l'étranger 38 francs. Ces prix s'entendent en francs suisses.

Die EXPERIENTIA erscheint am 15. jedes Monats und kann im In- und Ausland durch jede Buchhandlung oder direkt vom Verlag bezogen werden. Der Abonnementspreis beträgt in der Schweiz Fr. 32.–, im Ausland sFr. 38.–.

Insertionspreise: $^1/_1$ Seite Fr. 220.–, $^1/_2$ Seite Fr. 132.–, $^1/_4$ Seite Fr. 77.–. Inseratenannahme durch den Verlag.

EXPERIENTIA esce al 15 di ogni mese e può esser richiesta ad ogni libreria svizzera o estera, o anche direttamente alla casa editrice. L'abbonamento annuo è di fr. 32.– per la Svizzera; all'estero fr. 38.–. I prezzi vanno intesi in valuta svizzera.

EXPERIENTIA is published on the 15th of every month and can be obtained in any country through the booksellers or from the publishers. The price by annual subscription by inland mail is fr. 32.–; other countries fr. 38.–. Prices in Swiss currency.

Prices for advertising: $^1/_1$ page fr. 220.–, $^1/_2$ page fr. 132.–, $^1/_4$ page fr. 77.–. Advertisements should be sent to the publishers.

Copyright 1954 by Verlag Birkhäuser AG., Basel 10 (Schweiz), Elisabethenstrasse 15, Telephon (061) 24 98 00; Telegrammadresse: Edita Basel

Printed in Switzerland by E. Birkhäuser & Cie. AG., Basel

*

Intensive Zusammenarbeit mit Ärzten und Kliniken
Eigene wissenschaftliche Forschung
und moderne Fabrikationsmethoden
garantieren die einwandfreie Qualität der pharmazeutischen

«GEWO»

PRÄPARATE

ED. GEISTLICH SÖHNE, AG. FÜR CHEMISCHE INDUSTRIE
PHARMA-ABTEILUNG WOLHUSEN/LUZERN

SCHWEIZERISCHE

BANKGESELLSCHAFT

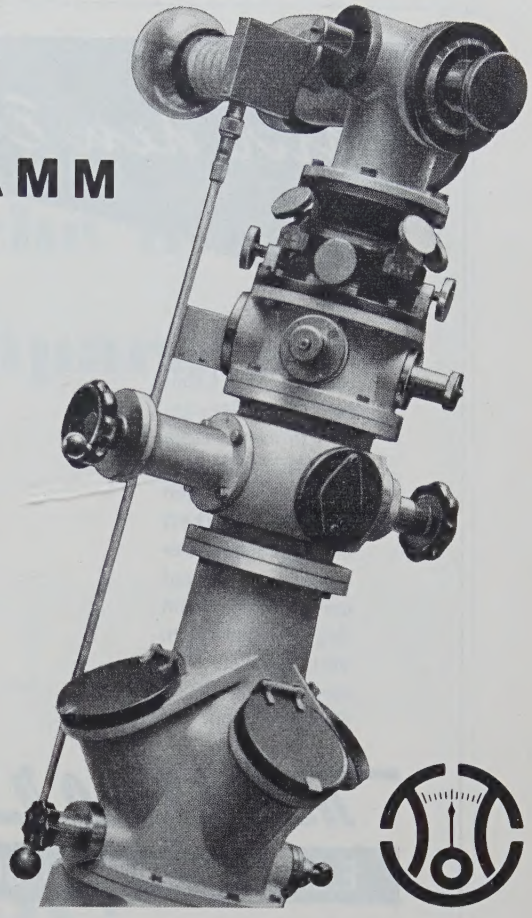
BASEL

FREIE STRASSE 68 TELEPHON 221820

*

Die Bank, die Ihre Aufträge rasch und zuverlässig ausführt
und auf Anfragen bereitwillig Auskunft erteilt

AUS UNSEREM FABRIKATIONSPROGRAMM



ELEKTRISCHE MESSINSTRUMENTE

Schalttafelinstrumente · Betriebsmessinstrumente
Registrierinstrumente · Laboratoriumsinstrumente
Messbrücken · Fernmesseinrichtungen · Messwandler

WÄRMETECHNISCHE MESSINSTRUMENTE

Widerstandsthermometer · Thermoelektrische Pyrometer
Durchflussmengenmesser · Wärmemengenzähler

WISSENSCHAFTLICHE APPARATE

Hochspannungsoszillographen · Elektronendiffraktographen
Elektronenmikroskope · Mikrotome · Molekularpumpen

TRÜB, TÄUBER · ZÜRICH

FABRIK ELEKTRISCHER MESSINSTRUMENTE UND WISSENSCHAFTLICHER APPARATE

LONZA

ELEKTRIZITÄTSWERKE
UND
CHEMISCHE FABRIKEN
AKTIENGESELLSCHAFT
BASEL

Calcium-Carbid für Beleuchtungs-, Heiz- und Schweisszwecke

Metallegierungen: Ferrosilicium, Reinsilicium, Silico-Aluminium, Silico-Aluminium-Mangan — Graphit

Künstliche Schleifmittel: Siliciumcarbid, Lonsicar (Siliciumcarbid) für Hartbeton

Stickstoff-Dünger: Kalksalpeter, Ammonsalpeter, Ammonsulfat, Kalkstickstoff

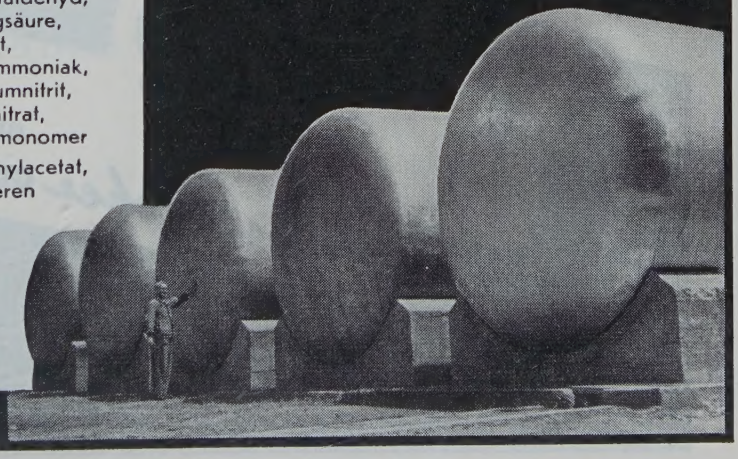
Komplex-Dünger: Nitrophosphat, Nitrophosphatkali, Volldünger, Composto Lonza

Chemische Produkte: Formaldehyd, Acetaldehyd, Crotonaldehyd, Paraldehyd, Essigsäure, Essigsäureanhydrid, Natriumacetat, Dicyandiamid, Guanidinnitrat, Ammoniak, Salpetersäure, Nitriersäure, Natriumnitrit, Natriumnitrat, Harnstoff, Ammonnitrat, Nitrobenzol, Anilinöl, Vinylacetat monomer

Organische Lösungsmittel: Aceton, Aethylacetat, Methyl- und Butylalkohol und deren Acetate, Speziallösungsmittel

Cellulose-Acetat

Vinylharze: Polyvinylchlorid, Polyvinylacetat, Polyvinylalkohol, Mischpolymerisate



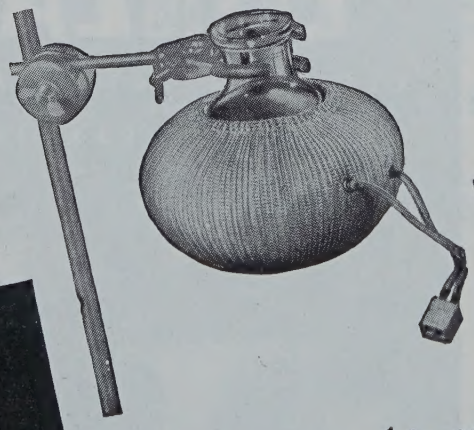
für den Erfolg entscheidend

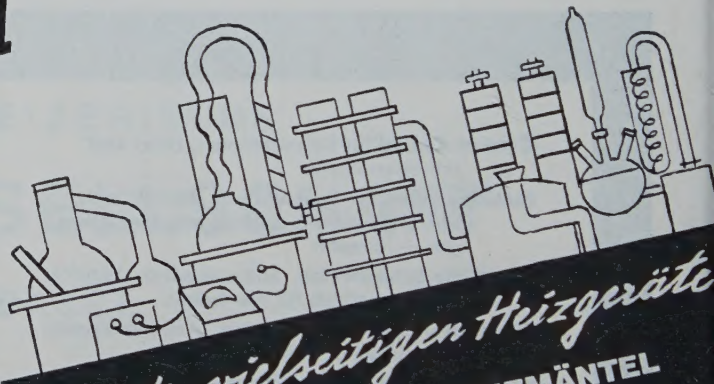
ist die moderne Ausrüstung Ihres Laboratoriums. Dazu gehört in erster Linie die METTLER Analysenwaage. Wegen ihrer Genauigkeit und einfachen Bedienung ist sie auf der ganzen Welt zum Begriff geworden. Verlangen Sie bitte eine unverbindliche Demonstration.

Mettler ANALYSENWAAGE

E. METTLER ZÜRICH 1 SCHWEIZ PELIKANSTR. 19 TEL. (051) 25 25 70

Electrothermal





die vielseitigen Heizgeräte

HEIZMÄNTEL
HEIZBÄNDER
HEIZKALOTTEN
robust, sauber
sparsam
feuersicher

aus gestrickter elastischer Glaswolle

Vertreter für die Schweiz
Dr. Bender und Dr. Hobein AG., Zürich 6
Tel. (051) 26 17 77, Postfach Zürich 42
Riedtlistr. 15a,

N. ZIVY & Cie., S.A., Basel 9
Basel 9 Spalenring 164
Tel. (061) 25990, Postfach

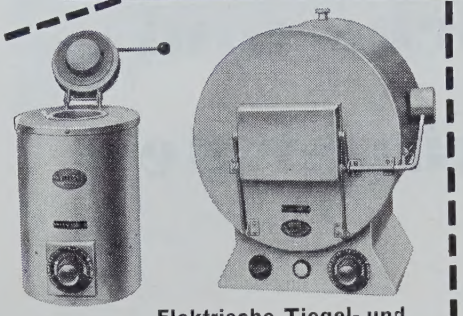
Pharmazeutische und diätetische Präparate

WANDER

seit 1865

Dr. A. WANDER A.G., BERN

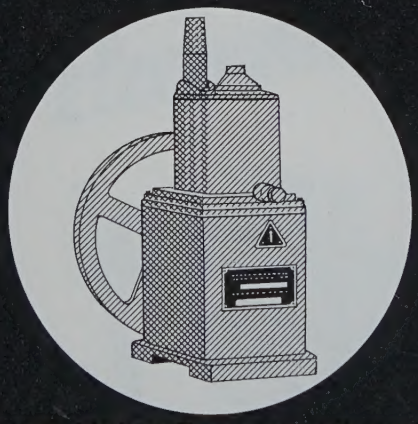
Elektrische Wärmegeräte
für Laboratorien



Elektrische Tiegel- und
Muffelöfen

Salvis
SALVIS AG. Luzern-Emmenbrücke
Fabrik elektrischer Apparate

Wir lösen Ihr Vakuumproblem....



15 verschiedene Typen von rotierenden

Gasballastpumpen

für Förderleistungen von 2 - 600 m^3/h
mit Endvakua von $5 \cdot 10^{-2}$, $2 \cdot 10^{-3}$,
oder $1 \cdot 10^{-5}$ Torr stehen zur Verfügung.

Bitte schreiben Sie uns!

Carl Kirchner AG.
FREIESTRASSE 12 BERN TEL. 031/2 45 97

Das große
WILD-Mikroskop
Stativ M 10 BK

Geeignet für alle mikroskopischen Untersuchungen. Leistungsfähige Optik. Ein hochwertiges Schweizer Präzisionsinstrument mit voller Garantie für prompten Service und zuverlässige Nachlieferung von Zubehör und Ersatzteilen durch Schweizer Fabrik von Weltruf.

WILD
HEERBRUGG

Die Forschungslaboratorien der Sandoz A.G. haben einen entscheidenden Anteil an der Reindarstellung und Konstitutionsaufklärung der herzwirksamen Glykoside und leisteten wesentliche Beiträge zu deren pharmakologischen Erforschung.

Aus diesen grundlegenden Arbeiten resultierten für die Therapie der Herzkrankheiten folgende Spezialpräparate:

Acetyl-Digitoxin-Sandoz
Cedilanid
Digilanid
Scillaren
Strophosid

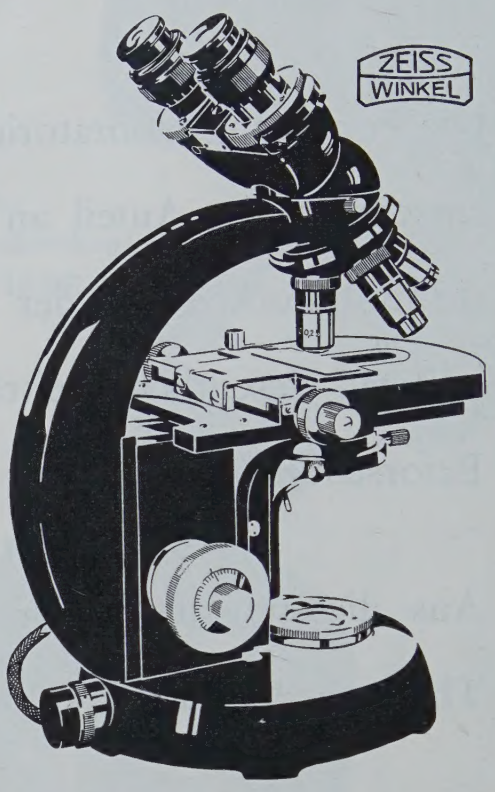
SANDOZ A.G.

Monographische Darstellungen können auf Anforderung abgegeben werden.

NEUES **ZEISS**-WINKEL STANDARD-MIKROSKOP GF 625

Das Ergebnis einer hundertjährigen Tradition !

- **Lichtstarke Einbaubeleuchtung (Köhlersches Prinzip) für subjektive Beobachtung und Mikrophotographie**
- **Tiefliegende, koaxial gelagerte Triebknöpfe für Grob- und Feineinstellung**
- **Grosser Kreuztisch mit koaxial gelagerten, links- und rechtsseitig angebrachten Triebknöpfen**
- **Vollkommener Präparatschutz durch gefederte Fassung der Objektive**
- **Vergrösserungswechsler für die Okulare (ohne Okularwechsel)**
- **Schlittenrevolver für fünf Objektive**
- **Vereinigter Hellfeld-Phasenkontrast-Dunkelfeld-Kondensor**
- **Neue Achromate und Neofluare mit dezimal-geometrischer Abstufung der Vergrösserungen**



Auskunft und Vorführung durch die Generalvertretung für die Schweiz:

GANZ & Co
BAHNHOFSTR. 40
TEL(051) 23 97 73
Zürich

CREDIT SUISSE

SCHWEIZERISCHE KREDITANSTALT

Fondé en 1856

ZURICH

Bâle, Berne, Bienne, Coire, Davos, Frauenfeld, Genève, Glaris, Kreuzlingen, Lausanne, Lucerne, Lugano, Neuchâtel, St-Gall, Zoug

NEW YORK: 25, Pine Street

Arosa, Interlaken, St-Moritz, Schwyz, Weinfelden

Capital-actions et réserves Fr. 220 000 000.–

Grâce à notre expérience et à nos départements spécialisés, nous sommes en mesure de vous seconder dans les questions financières et d'exécuter promptement et aux meilleures conditions toutes transactions bancaires en Suisse et à l'étranger

Sociétés affiliées:

SWISS AMERICAN CORPORATION, 25, Pine Street, NEW YORK
CREDIT SUISSE (CANADA) Ltd., 360, St. James Street West, MONTREAL

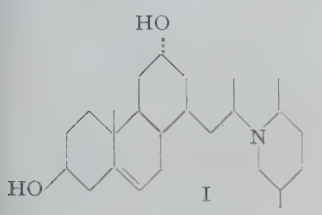
EXPERIENTIA

Vol. X - Fasc. 3 Pag. 81–152 15. III. 1954

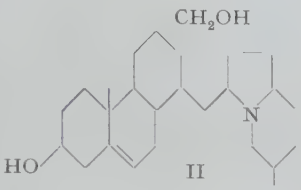
The Constitutions of Cevine and Some Related Alkaloids

By D. H. R. Barton[1], O. Jeger[2], V. Prelog[2], and R. B. Woodward[3]

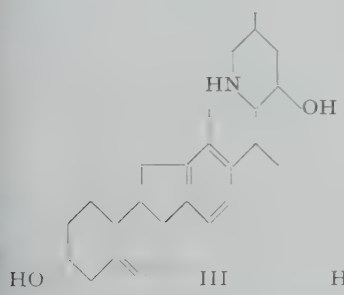
The characteristic alkaloids of *Veratrum* and related plant species are members of one or the other of two classes[4]. The first of these comprises a group of C_{27} bases, of relatively low oxygen content, which occur free, or in glycosidic combination. Two representatives, rubijervine (I) and isorubijervine (II) are simple steroidal alkaloids, while veratramine (III) and jervine (IV) are fashioned upon an interesting variant of the normal



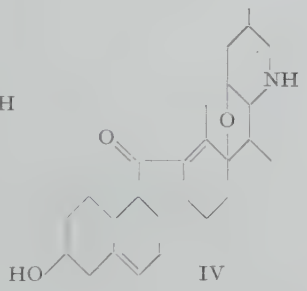
I



II



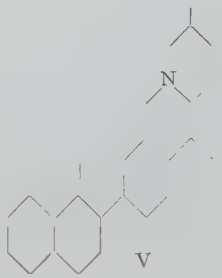
III



IV

steroid template. The second class embraces an array of highly oxygenated substances, designated *alkamines*, of the formulae $C_{27}H_{43}NO_n$ $(7 \leqslant n \leqslant 9)$, which invariably occur in Nature as esters, containing one or more acyl functions derived from relatively simple organic acids (*vide infra*).

The structural problem presented by these ester alkaloids, already particularly fascinating in view of its intricacy, gains in importance from the established utility of the bases in medical practice in combatting hypertensive disorders. Experimental work with this class of compound offers also a special challenge since the multiplicity of hydrogen-bonding oxygen functions attached to a large alicyclic framework (*vide infra*) with hydrophobic properties may make crystallisation difficult even when the compounds are pure. Recent developments in Zürich, London, and Cambridge have led to a far-reaching clarification of the structural position. It is the purpose of this communication to summarize these advances.



V

It has been suggested recently[1] that these alkamines contain the basic skeleton (V), reminiscent of that of veratramine and jervine, but this framework has not hitherto been put to the test of accommodating the many oxygen atoms, whose disposition on this or another nucleus has been completely obscure.

Our point of departure was the alkamine *cevine*, $C_{27}H_{43}NO_8$. This base, which of its class had been the object of the most extensive prior degradative studies, is obtained by the *vigorous* alkaline hydrolysis of the naturally occurring ester alkaloids cevadine[2], veratridine[2], and cevacine[3]. More than a decade ago, Jacobs

[1] Birkbeck College, University of London.

[2] Organisch-chemisches Laboratorium, Eidg. Technische Hochschule, Zürich.

[3] Converse Memorial Laboratory, Harvard University, Cambridge, Mass., U.S.A.

We wish to express our cordial appreciation to our collaborators: Messrs. C. J. W. Brooks, J. S. Fawcett, and P. de Mayo (London), F. Gautschi, E. Kyburz, M. V. Mijović, E. Sundt, and Ch. Vogel (Zürich) and R. Mirza (Cambridge) for their participation in the work summarized in this article. The experimental material, in so far as it has not already been published, will be presented in due course in papers in the Helv. chim. Acta and J. Chem. Soc.

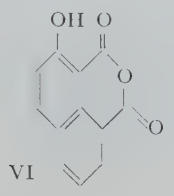
[4] T. A. Henry, *The Plant Alkaloids*, 4th ed. (J. & A. Churchill, London, 1949), p. 700. – L. F. Fieser and M. Fieser, *Natural Products Related to Phenanthrene*, 3rd ed. (Reinhold Publishing Corp., New York, 1949), p. 600. – V. Prelog and O. Jeger, *Solanum and Veratrum Alkaloids* in "The Alkaloids, Chemistry and Physiology", edited by R. H. F. Manske and H. L. Holmes, Vol. III (Academic Press Inc., New York, 1953), p. 270. – J. McKenna, Quart. Rev. *7*, 231 (1953).

[1] W. A. Jacobs and S. W. Pelletier, J. Org. Chem. *18*, 765 (1953).

[2] T. A. Henry, *The Plant Alkaloids*, 4th ed. (J. & A. Churchill, London, 1949), p. 700. – L. F. Fieser and M. Fieser, *Natural Products Related to Phenanthrene*, 3rd ed. (Reinhold Publishing Corp., New York, 1949), p. 600. – V. Prelog and O. Jeger, *Solanum and Veratrum Alkaloids* in "The Alkaloids Chemistry and Physiology", edited by R. H. F. Manske and H. L. Holmes, Vol. III (Academic Press Inc., New York, 1953), p. 270. –J. McKenna, Quart. Rev. *7*, 231 (1953).

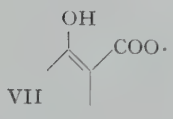
[3] S. M. Kupchan, D. Lavie, C. V. Deliwala, and B. Y. A. Andoh, J. Amer. Chem. Soc. *75*, 5519 (1953).

and Craig[1] carried out a very careful study of the oxidation of cevine by chromic acid and sulfuric acid. Of the numerous products obtained, only succinic and methylsuccinic acids were identified, but many others were subjected to more or less extensive characterization. Of these, we should like to focus attention upon a *lactone tricarboxylic acid*, $C_{14}H_{18}O_8$[2]. When this substance was pyrolyzed, it was transformed smoothly into an *acid*, $C_{14}H_{14}O_6$, designated *decevinic acid*, in connection with which a veritable wealth of chemical detail was accumulated. Decevinic acid was found to consume exactly two moles of alkali on titration, and to give a dimethyl derivative, $C_{16}H_{18}O_6$, with diazomethane. Extensive hydrolytic and hydrogenation studies need not be treated here in extenso (*vide infra*), but special mention should be made of the key observation that decevinic acid is converted smoothly to *2-hydroxynaphthalic anhydride* (VI) on dehydrogenation with sulfur.

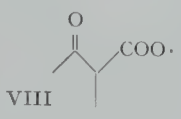


VI

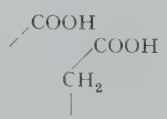
In attempting to deduce a satisfactory expression for decevinic acid, we made the tentative assumption that the acid, like its dehydrogenation product (VI), contained two carbon rings. By contrast, the precursor of decevinic acid–the saturated lactone tricarboxylic acid, $C_{14}H_{18}O_8$–must, from its elementary composition, contain no more than one alicyclic ring. It was therefore necessary to assume that the transformation of the precursor into decevinic acid must involve the formation of a new carbon-carbon bond, with closure of a second ring. Inspection of the structure of (VI) readily revealed a plausible framework for such a scheme. Thus the system (VII, or VIII), present in (VI), might well be present as well in decevinic acid, and contains a carbon-carbon bond of a type known



VII

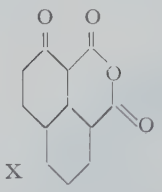


VIII

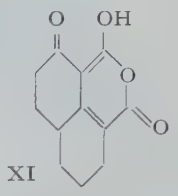


IX

to be formed in pyrolytic reactions from dibasic acids and their derivatives (IX). Now, if the presence in decevinic acid of the system (VII, or VIII) were accepted, it seemed not unlikely that further features of the structure of the dehydrogenation product (VI) devolved from closely allied groupings in the parent. In particular, it was tempting to assume the presence in the latter of an anhydride function, as in the part structure (X). At first, this supposition appeared to be doomed by the dibasic character of decevinic acid.

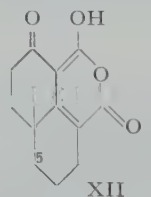


X

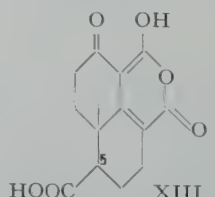


XI

Thus, since the congeries of oxygen atoms in (X) could not account for the consumption of more than one mole of diazomethane, the observed formation of a dimethyl derivative required that the remaining two oxygen atoms be incorporated in an acidic system. The functions of (X) must therefore be responsible for the smooth consumption of *one* mole of alkali—a most improbable state of affairs in view of the usual relatively low acidity of β-ketoesters, as well as the strong likelihood that the anhydride system would be susceptible to very ready cleavage. The dilemma was immediately resolved when it was realized that suitable incorporation of a double bond in (X) leads to the unique acyl glutaconic anhydride system shown in (XI). Such systems *behave as strong monobasic acids, and are relatively stable towards hydrolytic cleavage*[1]. Now the part structure (XI) contains the atoms $C_{12}H_{12}O_4$, while decevinic acid is $C_{14}H_{14}O_6$. The difference, $C_2H_2O_2 = CH_2 + CO_2$, suggests the presence in the latter of a methyl and a carboxyl group, both of which would be presumed to be lost in the dehydrogenation to (VI). This circumstance places the methyl group at the one available bridgehead, as in (XII), and only a carboxyl group remains to be placed. We may anticipate the argument in the sequel, and place this function at C.5, to give the full structure (XIII) for decevinic acid. In



XII



XIII

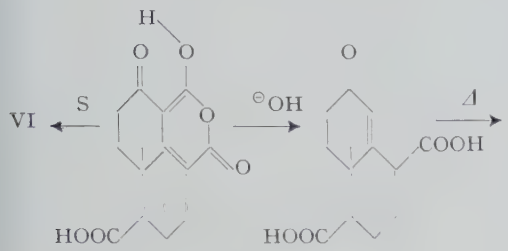
the light of this expression, the hitherto baffling chemistry of decevinic acid is virtually self-explanatory. Chart I summarizes the present position, and includes data, obtained in the course of new investigations in our laboratories, which have confirmed the structure (XIII) in every detail.

[1] L. C. Craig and W. A. Jacobs, J. Amer. Chem. Soc. *61*, 2252 (1939); J. Biol. Chem. *134*, 123 (1940); *141*, 253 (1941).
[2] L. C. Craig and W. A. Jacobs, J. Biol. Chem. *141*, 253 (1941).

[1] N. Bland and J. F. Thorpe, J. Chem. Soc. *101*, 856 (1912). – *Cf.* also H. Schmid and W. Bencze, Helv. chim. Acta *36*, 1468 (1953).

Chart I[1]

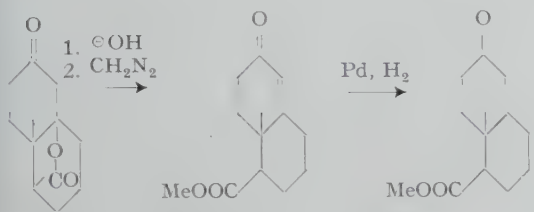
Degradation of Decevinic Acid



Decevinic acid

$C_{11}H_{14}O_6$
UV: λ_{max} 325 mμ ($\log\varepsilon$ 4,25)
IR: 1748, 1709, 1669, 1626, 1587 cm^{-1} (Nujol)

$C_{13}H_{16}O_5$
UV: λ_{max} 240 mμ ($\log\varepsilon$ 4,1)
IR: 1721, 1709, 1637 cm^{-1} (Nujol) 1784, 1732, 1676, 1627 ($CHCl_3$)

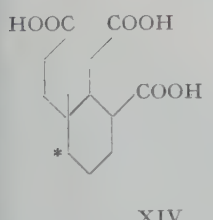


$C_{12}H_{16}O_3$
UV: —
IR: 1761, 1715 cm^{-1} (Nujol)

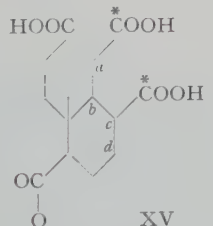
$C_{13}H_{18}O_3$
UV: λ_{max} 242 mμ ($\log\varepsilon$ 4,1)
IR: 1724, 1664, 1626 cm^{-1} ($CHCl_3$)

$C_{13}H_{20}O_3$
UV: —
IR: 1724, 1709 cm^{-1} ($CHCl_3$)

We turn now to the consideration of the structure of the lactone tricarboxylic acid from which decevinic acid is produced. On the basis of the preceding discussion, much of the structure may be written down at once, as in (XIV), and it remains only to interpolate a lactone group (–CO·O–). The placing of the carbonyl

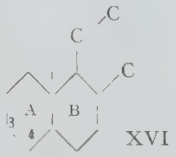


XIV



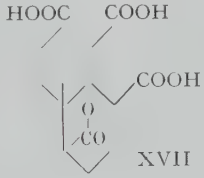
XV

terminus of this function at *, as in (XV), now confirmed by our new studies on decevinic acid, was first deduced from the probable origin of the skeleton of the degradation product in a steroid, or modified steroid, nucleus in cevine. *Only rings A and B of such a nucleus* (XVI) *are so constituted as to be precursal to* (XIV), and it is clear that cleavage of ring A of that system, between C.3 and C.4, leads simply and directly



XVI

to the left-hand portion of (XV). Now the ethereal oxygen atom of the lactone function must be attached to the carbon framework in the vicinity of the starred carboxyl groups of (XV), in order that its elimination may generate the double bond of the glutaconic anhydride system of decevinic acid (XIII). The vigor of the pyrolytic reaction perhaps bars a choice among the alternative sites—*a*, *b*, *c*, and *d* (in XV), but our new observations[1] that *the lactone ring of the precursor is five-membered* (infra-red band at 1782 cm^{-1}), *and that decevinic acid is formed by the action of base on the triester of the lactone tricarboxylic acid* narrow the possibilities to *d* and *b*, of which the latter is strongly favored. Thus, base-induced elimination of a lactone function under mild conditions is possible only if the acyloxy group is β to a carbomethoxyl group; further, attachment of the group at *d* requires a subsequent double-bond migration which must be initiated through removal of a substantially inactivated hydrogen atom (at *b*) as a proton. Further evidence, to be discussed in the sequel, is conclusive on the point at issue, and we may now write for the lactone tricarboxylic acid the full structure (XVII).



XVII

Among the other products isolated by Jacobs and Craig[2] from the chromic acid oxidation of cevine were a *hexane tetracarboxylic acid*, $C_{10}H_{14}O_8$, and a *heptane tetracarboxylic acid*, $C_{11}H_{16}O_8$. Previous attempts[3] to discern the structures of these acids have been unsuccessful. The clear implication[4] of the antecedent discussion is that the acids are (XVIII) and (XIX). The first of these deductions has now been confirmed

[1] F. Gautschi, O. Jeger, V. Prelog, and R. B. Woodward, Helv. chim. Acta *37* (1954), in preparation. – In this chart the stereochemistry of the compounds concerned is not indicated.

[1] F. Gautschi, O. Jeger, V. Prelog, and R. B. Woodward, Helv. chim. Acta *37* (1954), in preparation.

[2] L. C. Craig and W. A. Jacobs, J. Biol. Chem. *141*, 253 (1941).

[3] C. F. Huebner and W. A. Jacobs, J. Biol. Chem. *170*, 181 (1947). – L. F. Fieser and M. Fieser, *Natural Products Related to Phenanthrene*, 3rd ed. (Reinhold Publishing Corp., NewYork, 1949), p. 606. – W. Y. Huang, H. L. Holmes, and L. F. Fieser, J. Amer. Chem. Soc. *74*, 5920 (1952).

[4] *Cf.* N. Elming, Ch. Vogel, O. Jeger, and V. Prelog, Helv. chim. Acta *35*, 2541 (1952); *36*, 2022 (1953).

through the syntheses[1] (Chart II) of the *racemic* keto-anhydride (XX), whose infra-red spectrum is identical with that of the keto-anhydride, $C_9H_{10}O_4$, obtained from the cevine degradation product on pyrolysis.

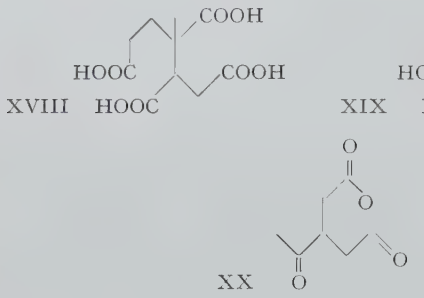
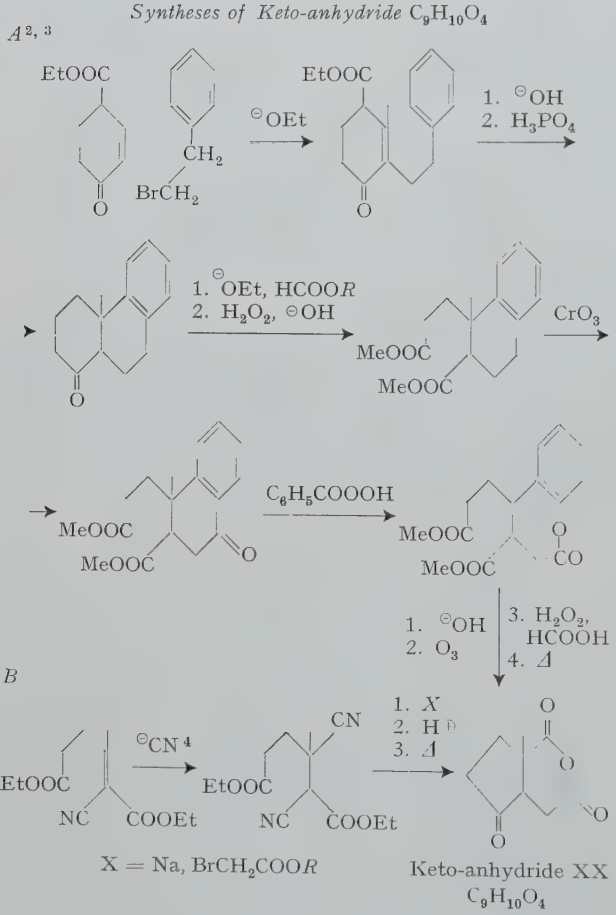


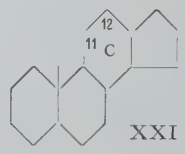
Chart II

Syntheses of Keto-anhydride $C_9H_{10}O_4$



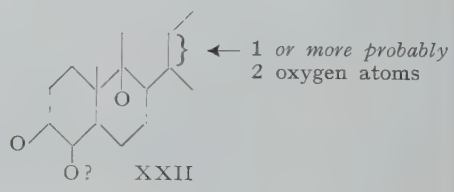
We are now in a position to assess the relevance of the new conclusions for the structure of cevine itself.

It is apparent that the oxidation studies demonstrate: (i) the presence of the normal *A-B* ring system of the steroids; (ii) the definite presence of oxygen at C.3 of ring *A*, and its probable presence at C.4; (iii) the presence of one, *and only one*, further oxygen atom in the *A-B* system, very probably at C.9. Beyond that, the appearance in the lactone tricarboxylic acid (XVII) of the chain $-CH_2COOH$ strongly suggests the presence in cevine of a five-membered ring C, since a normal steroid nucleus (XXI), however substituted, would al-



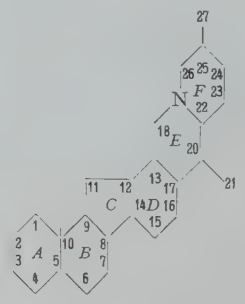
XXI

most certainly suffer cleavage between C.11 and C.12. All of these relationships are summarized in the expression (XXII), which includes one or two further oxygen atoms, attached to ring *C* in such wise as to facilitate oxidative cleavage in the observed sense.



XXII

In order to develop the structural position further, we must now adduce further evidence, of two sorts.



XXIII

First, *we adopt for cevine the skeleton* (XXIII) *mentioned above* (see V), *suggested by* Jacobs *and* Pelletier[1]. Their proposal was based on extensive dehydrogenation and correlative studies, which apart from certain special features (*vide infra*) need not be discussed here. The arguments of Jacobs and Pelletier appear to us sound; further, it may be noted that our interpretation of the oxidation studies provides independent confirmation of the *A-B-C* portion of the skeleton, and that the ensuing discussion will include

[1] O. Jeger, R. Mirza V. Prelog, Ch. Vogel, and R. B. Woodward, Helv. chim. Acta *37* (1954), in preparation.

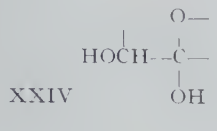
[2] This synthesis has the advantage that from a preparation starting with optically active analogs derived from dehydro-abietic acid, it will be possible to determine the absolute configuration of C.10 in cevine and germine.

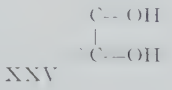
[3] *Cf.* G. Stork und W. Burgsthaler, J. Amer. Chem. Soc. *75*, 3544 (1951) and also J. Kalvoda, D. Arigoni, and O. Jeger, Helv. chim. Acta *37* (1954), in preparation.

[4] D. K. Banerjee, J. Ind. Chem. Soc. *17*, 424 (1940).

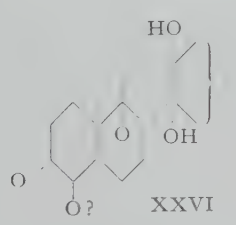
[1] W. A. Jacobs and S. W. Pelletier, J. Org. Chem. *18*, 765 (1953).

new evidence which corroborates the six-membered character of ring *D*. Second, *we accept the presence in cevine of a masked secondary α-ketol system* (XXIV), *and an independent ditertiary 1,2-glycol system* (XXV), neither of whose hydroxyl groups is β to nitrogen. The first of these functions has been proposed in an earlier

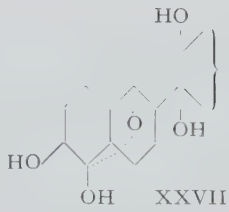

XXIV


XXV

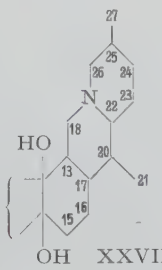
paper[1], and the detailed consequences of its presence will be discussed below. The ditertiary glycol system, and the restriction on its position, is deduced from these facts: (i) cevine forms a triacetate which is stable to chromic acid (and therefore cannot contain a secondary hydroxyl group) but readily consumes one mole of periodic acid and of lead tetraacetate[2]; (ii) our model experiments have shown that while β-dialkylamino-alcohols are not readily attacked[3] by lead tetraacetate, tertiary α-aminoketones consume one mole or more of this reagent at room temperature[4]. Consequently, were either of the hydroxyl groups of the glycol system β to nitrogen, consumption of lead tetraacetate by cevine triacetate would not stop at one mole. It is now clear that the glycol system can only be placed, on the skeleton (XXVI), at the *C-D* ring junction, as suggested earlier by our analysis of the oxidation results (cf. XXII). Further, the desirability of attaching oxy-

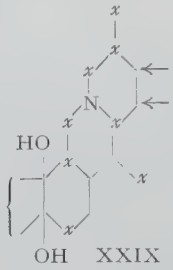

XXVI

gen atoms at both C.3 and C.4 of ring *A* suggests at once that the masked ketol system (XXIV) be so placed; indeed, there is scarcely an alternative, since (i) ring *D* is excluded by the prior placement of the glycol function, and (ii) except for the known oxygen atom at C.9, no further oxygen can be attached to the *A-B-C* system. These arguments lead to the expression (XXVII), which incorporates five of the eight oxygen atoms of cevine.

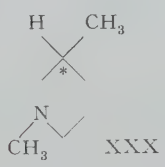

XXVII

We may now come to grips with the problem of assigning positions to the remaining three hydroxyl groups of cevine. It is clear that all of these groups must be placed on the *D-E-F* system (XXVIII). Further, all of the positions marked *x* in (XXIX) may be


XXVIII


XXIX

rejected as possible points for attachment of hydroxyl groups on very simple grounds. Thus: (i) C.13 and C.15 are adjacent to the periodate sensitive *C-D* glycol system, and attachment of –OH at these sites would of necessity lead to the consumption of more than the observed amount of periodic acid by cevine; (ii) since *Kuhn-Roth* oxidation[1] of cevine reveals the presence of *at least three* C–Me *groups*, C.21 and C.27 cannot be substituted; this is confirmed by the oxidation of cevadine orthoacetate acetate to a ketone which is stable to chromic acid (*vide infra*)[2]; (iii) no oxygen is present at C.18, C.22, or C.26, since cevine shows none of the very characteristic properties of an α-carbinolamine; (iv) distillation of cevine with zinc dust and with soda lime and followed by hydrogenation of the resulting volatile bases and further processing gives a mixture from which *optically active*

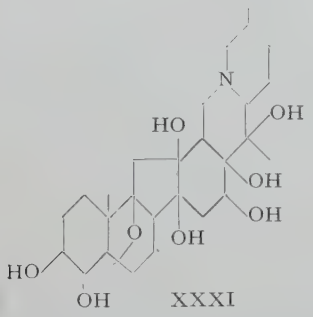

XXX

N-*methyl-β-pipecoline* (XXX) is isolable[3]; it is inconceivable that an hydroxyl group at C.25 could be replaced by hydrogen with maintenance of asymmetry

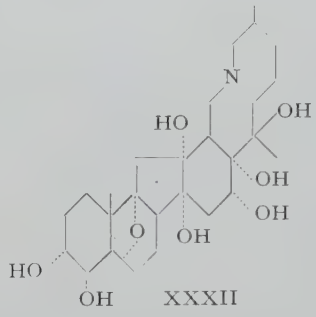
[1] D. H. R. Barton and J. F. Eastham, J. Chem. Soc. *1953*, 424
[2] D. H. R. Barton and C. J. W. Brooks, Chem. Ind. *1953*, 1366. – D. H. R. Barton, C. J. W. Brooks, and J. S. Fawcett, J. Chem. Soc. *1954*, in press.
[3] *Cf.* N. J. Leonard and M. A. Rebenstorf, J. Amer. Chem. Soc. *67*, 49 (1945).
[4] D. H. R. Barton, C. J. W. Brooks, and J. S. Fawcett, J. Chem. Soc. *1954*, in press. – V. Prelog and A. Kathriner, Helv. chim. Acta *31*, 505 (1948).

[1] D. H. R. Barton, C. J. W. Brooks, and J. S. Fawcett, J. Chem. Soc. *1954*, in press.
[2] D. H. R. Barton, C. J. W. Brooks, and P. de Mayo, J. Chem. Soc., in preparation.
[3] W. A. Jacobs and L. C. Craig, J. Biol. Chem. *120*, 447 (1937).

during the course of these brutal operations. Of the remaining available positions, we reject C.23 and C.24 (XXIX, *arrows*) for the perhaps somewhat less compelling reason that Jacobs and his collaborators, who isolated a long series of relatively simple pyridine and piperidine bases as products of drastic degradations of cevine, did not report the formation of presumably readily detectable 4-pyridones or phenolic 3-hydroxypyridines, which were easily found[1] among the products from alkaloids containing oxygen in ring *F* [*cf.* jervine (IV)]. Since only three sites are left, for three hydroxyl groups, we may now write for cevine the structure (XXXI) which is complete, apart from stereochemical relationships. The presence in (XXXI) of a new 1,2,3-



XXXI



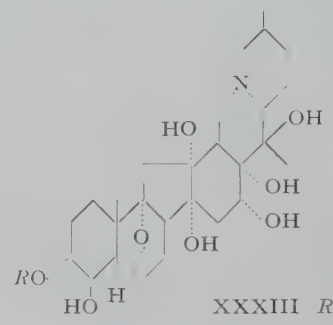
XXXII

triol system might present occasion for concern, in view of the consumption of only two moles of periodic acid by cevine, until it is recognized that pairs of adjacent hydroxyl groups in certain fixed geometric relationships, as in (XXXII)[2] are not susceptible to periodate cleavage[3].

Further, the extensive consumption[4] of lead tetraacetate by cevine, slow though it be after two moles, tends to lend support to the presence of adjacent hydroxyl groups other than those known to occupy the *C-D* bridgeheads. We may note further at this point that these same circumstances permit the unambiguous assignment of a *cis* relationship to the latter pair (*cf.* XXXII; for orientation of the hydroxyl groups at C.3, C.12, C.14, C.16, and C.17, *vide infra*).

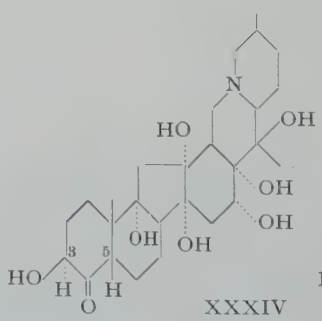
Abundant corroborative evidence for virtually all of the structural relationship embodied in the structure (XXXII) for cevine may now be adduced from several quarters. We shall discuss the several functions of t molecule, and their interactions, in turn.

The A-B system.—It is now well-known that cevi is not the true alkamine of the naturally occurri ester alkaloids from which it is derived. *Cevacine*[1], a acetate, *veratridine*[2], a veratrate, and *cevadine*[2], a angelate, all yield on mild methanolysis a new alk mine, *veracevine*, $C_{27}H_{43}NO_8$, isomeric with cevi Veracevine is transformed[3] by gentle treatment wi alkalies into cevagenine, also $C_{27}H_{43}NO_8$, and the latt in turn, under more strongly basic conditions, is is merized[4] to cevine. Veracevine and cevine contain r carbonyl group, while cevagenine does contain such function. Our structural proposals accomodate thes remarkable relationships with ease. It may be note first that the cooperation of a C.9 hydroxyl group an a ketol system in ring *A* in forming the masked ket system discussed above *requires* a *cis* junction of ring *A* and *B*. We propose that veracevine is (XXXIII) i which the hydroxyl group at C.3 occupies the rel tively unstable

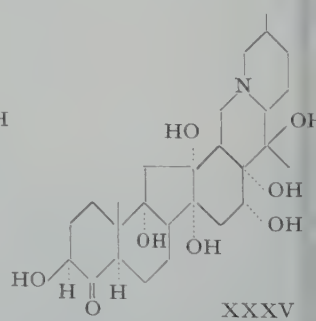


XXXIII $R = H$

axial β orientation; it is worthy of note here tha hydroxyl groups at C.3 in naturally occurring C_2 steroids have without exception been found to be



XXXIV



XXXV

[1] W. A. Jacobs, L. C. Craig, and G. I. Lavin, J. Biol. Chem. *141*, 51 (1941).

[2] We would emphasize that, whilst we regard the stereochemical configurations at C.3, C.4, C.5, C.9, and C.10 as in (XXXII) as established by the peculiar cage like structure of the molecule, the configurations allotted elsewhere in rings *C*, *D*, and *E*, although possibly correct, are used here only in an illustrative sense. The same qualification applies to all subsequent formulae in this article.

[3] *Cf.* O. Wintersteiner and M. Moore, J. Amer. Chem. Soc. *72*, 1923 (1950). It is further worthy of note, in connection with the very ready cleavage of the C.12—C.14 glycol system, that *cis* cyclopentane-1,2-diol is cleaved by lead tetraacetate more then 8000 times as fast as *cis* cyclohexane-1,2-diol [R. Criegee, L. Kraft, and B. Rank, Lieb. Ann. *507*, 159 (1933), and R. Criegee, E. Büchner, and W. Walter, Ber. *73*, 571 (1940)].

[4] D. H. R. Barton and J. F. Eastham, J. Chem. Soc. *1953*, 424.

[1] S. M. Kupchan, D. Lavie, C. V. Deliwala, and B. Y. A. Andoh J. Amer. Chem. Soc. *75*, 5519 (1953).

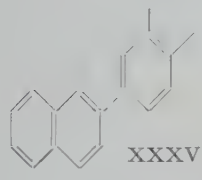
[2] T. A. Henry, *The Plant Alkaloids*, 4th ed. (J. & A. Churchil London, 1949), p. 700. – L. F. Fieser and M. Fieser, *Natura Products Related to Phenanthrene*, 3rd ed. (Reinhold Publishing Corp New York, 1949), p. 600. – V. Prelog and O. Jeger, *Solanum an Veratrum Alkaloids* in "The Alkaloids, Chemistry and Physiology" edited by R. H. F. Manske and H. L. Holmes, Vol. III (Academi Press Inc., New York, 1953), p. 270. – J. McKenna, Quart. Rev. 231 (1953).

[3] S. M. Kupchan, D. Lavie, C. V. Deliwala, and B. Y. A. Andoh J. Amer. Chem. Soc. *75*, 5519 (1953). – S. W. Pelletier and W. A Jacobs, J. Amer. Chem. Soc. *75*, 3248 (1953).

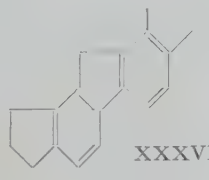
[4] A. Stoll and E. Seebeck, Helv. chim. Acta *35*, 1270 (1952

oriented. When veracevine is treated with base, it may be expected that the ring-chain tautomeric species (XXXIV) will suffer isomerization, through removal and re-addition of a proton at C.5, to the *trans* decalone isomer, cevagenine (XXXV)[1]. Three points of special interest may be cited in connection with these changes: (i) in the *trans* decalone system of cevagenine (XXXV), steric factors prevent the masking of the carbonyl group through interaction with the C.9 hydroxyl function; (ii) the C.3 hydroxyl group has now become *equatorial*, with no change in configuration at C.3; (iii) the more ready removal of the proton at C.5 than that at C.3, also activated by the carbonyl group, may well be a consequence of the axial orientation of the hydrogen at C.5, and the equatorial orientation of the hydrogen at C.3, in the intermediate (XXXIV). The formation of cevine (XXXII), the final member of the series, is now seen to involve inversion at C.3 and re-inversion at C.5, with reconstitution of the 4,9-oxide bridge. In sum the transformation of veracevine to cevine simply involves the inversion of the unstable axial C.3 hydroxyl group to the more stable equatorial orientation.

These views anent the ring *A* systems of cevine and its congeners are supported by several further lines of evidence. It may be noted first that the presence of the masked ketol system in ring *A*, with its consequent potentiality for ring contraction, accounts in a very satisfactory manner for the appearance, in the dehydrogenation studies of the JACOBS school, of parallel series of aromatic products, some containing the *benzfluorene* system (XXXVI), and others of the cyclopentanofluorene type (XXXVII). Second we may point to the oxidation of "anhydrocevine" (*vide infra*)

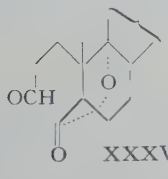


XXXVI

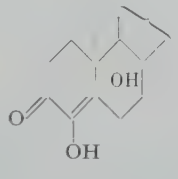


XXXVII

by periodic acid to an *aldehydo-γ-lactone* (XXXVIII)[2]. Third, the oxidation of cevagenine (XXXV) by bismuth oxide or by triphenyltetrazoliumchloride

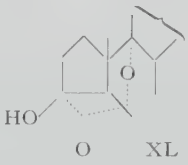


XXXVIII



XXXIX

gives a *diosphenol* (XXXIX)[1], whose relevant properties parallel exactly those of 3,4-diketocholestane (enol). Fourth, a second product of the bismuth oxide oxidation of cevagenine is an *hydroxy-δ-lactone*, clearly of the structure (XL); this substance is obtainable in like manner from veracevine and cevine, as well as from cevagenine[2].



XL

The placing of the ester groups in the natural alkaloids.—While veracevine[2], cevagenine and cevine[3] consume two moles of periodic acid, cevadine consumes only one mole of that reagent, and *gives a product which is not a γ-lactone*[4]. Consequently, the ester group must be at C.3 and we may formulate *cevadine* as (XLI = XXXIII, $R = CH_3CH{:}C(CH_3)CO-$ = Ang), *veratridine* as (XLI = XXXIII, $R = 3,4\text{-}(MeO)_2C_6H_3CO-$), and *cevacine* as (XLI = XXXIII, $R = CH_3CO-$).

The hydroxyl group at C.17.—Evidence suggesting the presence of an hydroxyl group at C.17 is now available from our studies of the *anhydro* compounds of the cevine series. These compounds have ordinarily been produced[5] in acetylation experiments under vigorous conditions, using perchloric acid as a catalyst. In this way, for example, cevine is converted into "*anhydrocevine tetraacetate*". "Anhydrocevine" itself may be obtained from its "tetraacetate" by vigorous hydrolysis[6]. Since lead tetraacetate titrations[6] show that the *C-D* glycol system is no longer present in the anhydro compounds, it has been assumed hitherto that their formation involved cooperation of the hydroxyl group at C.12 and or that at C.14 with another such function in formation of a cyclic ether. *We have now found that the presumed "anhydrocevine" is in fact cevine orthoacetate*[7]. It gives one mole of acetic acid on hydrolysis under *acidic* conditions, and its infra-red spectrum possesses a series of bands which is found in ethyl orthoacetate. On catalytic hydrogenation it is converted to a *dihydro derivative* which gives *acetaldehyde* on hydrolysis. The new formulation requires no less than *three*

[1] This formula for cevagenine, although very probably correct, is not established in every detail. Thus the ketonic oxygen could conceivably be attached at C.3 and the secondary hydroxyl of the α-ketol system at C.4.

[2] D. H. R. BARTON and C. J. W. BROOKS, Chem. Ind. *1953*, 1366. – D. H. R. BARTON, C. J. W. BROOKS, and J. S. FAWCETT, J. Chem. Soc. *1954*, in press.

[1] H. AUTERHOFF, Arch. Pharm. *286*, 319 (1953). – E. SUNDT, O. JEGER, and V. PRELOG, Chem. Ind. *1953*, 1365. – A. STOLL, D. STAUFFACHER, and E. SEEBECK, Helv. chim. Acta *36*, 2027 (1953).

[2] S. M. KUPCHAN and D. LAVIE, J. Amer. Chem. Soc. *76*, 314 (1954).

[3] D. H. R. BARTON and J. F. EASTHAM, J. Chem. Soc. *1953*, 424,

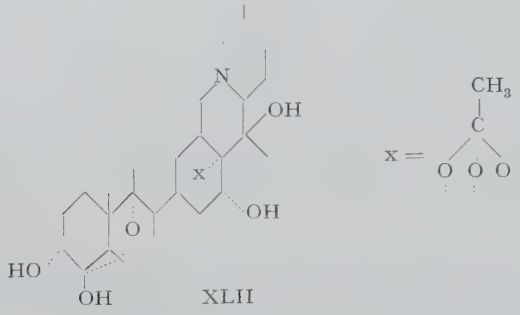
[4] D. H. R. BARTON, C. J. W. BROOKS, and P. DE MAYO, J. Chem. Soc., in preparation.

[5] A. STOLL and E. SEEBECK, Helv. chim. Acta *35*, 1270 (1952); *36*, 189 (1953).

[6] A. STOLL and E. SEEBECK, Helv. chim. Acta *35*, 1943 (1952).

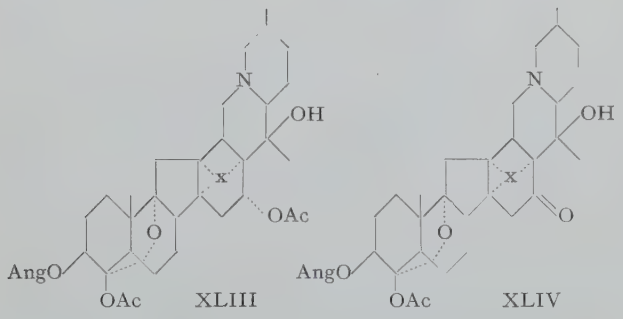
[7] D. H. R. BARTON, C. J. W. BROOKS, and J. S. FAWCETT, J. Chem. Soc. *1954*, in press. – D. H. R. BARTON, C. J. W. BROOKS, and P. DE MAYO, J. Chem. Soc. *1954*, in preparation.

tertiary hydroxyl groups so disposed in space as to permit orthoester formation. Since one of these must be that at C.12 or C.14, steric considerations, and the exclusions discussed above in connection with our initial placement of the *D-E-F* oxygen atoms, require a hydroxyl group at C.17, and the formulation of cevine orthoacetate as (XLII)[1].



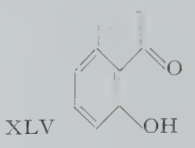
XLII

The hydroxyl group at C.16.—Conclusive evidence for the hydroxyl group at C.16 is available from two new lines of experiment. When cevadine orthoacetate diacetate (XLIII) is methanolized, it loses one acetyl group.

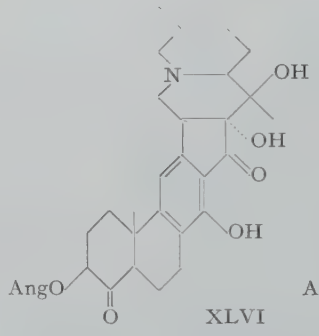


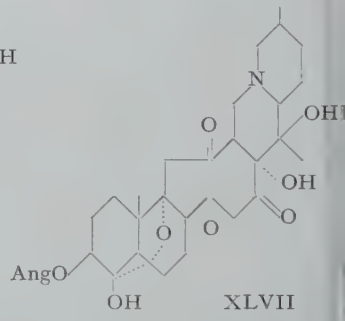
That the hydroxyl group freed is secondary is shown by oxidation to a ketone (XLIV), which is stable to chromic acid[2].

More striking evidence has been obtained through mild oxidation of cevadine itself (XLI, R = Ang) with chromic acid in the presence of sulfuric acid[3]. The product of this oxidation is a *substance*, $C_{32}H_{41}NO_7$, in which the groups RCOO–, >C=O, and the 7-hydroxyindanone system (XLV) have been identified unequivocally by physical data and chemical reactions. Thus

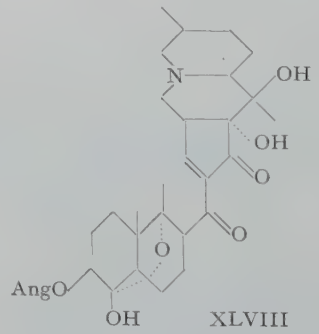


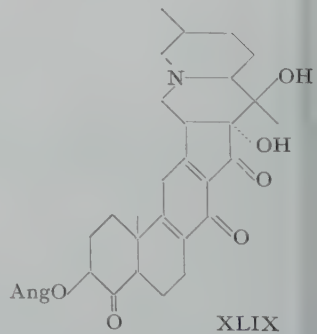
the infra-red spectrum of the compound possesses bands at 1730 cm^{-1} (RCOO)–, 1715 cm^{-1} (C=O), 1695 cm^{-1} (C=O of 7-hydroxyindanone), 1639 and 1597 cm^{-1} (aromatic ring of 7-hydroxyindanone); its ultraviolet absorption in neutral solution possesses maxima at 273 mμ and 325 mμ, and in alkaline media at 240 mμ, 282 mμ, and 374 mμ. It gives a strong positive ferric reaction, forms a *monomethyl ether* with diazomethane, and is reduced by lithium aluminium hydride to a *substance*, $C_{27}H_{39}NO_6$, which *no longer contains the indanone carbonyl group*, and shows simple *phenolic* properties. It is clear that the oxidation product possesses the structure (XLVI). Its formation from cevadine





(XLI, R = Ang) is readily formulable in terms of the sequence (XLI) → (XLVII) → (XLVIII) → (XLIX) → (XLVI), which is possible only with oxygen at C.16.





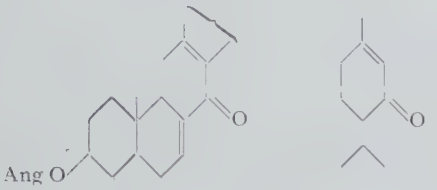
It may be noted further that these changes (i) confirm the identification of ring D as six-membered, (ii) substantiate the presence of –OH at C.17, since in its absence β-elimination of the C.20 hydroxyl group would probably follow generation of >C=O at C.16, and (iii) dispose once and for all of the remote alternative, implied above in connection with the discussion of

[1] It should be pointed out that on geometric grounds one end of the orthoacetate system might possibly terminate at C.20 (seven-membered ring!), *or at C.13*. Oxygen at C.13 in these alkaloids is presumably excluded by our periodate and lead tetraacetate oxidation studies *(vide supra)*; nevertheless, it is not entirely out of the question that special circumstances might render a ketol of the type $-\overset{12}{C}O-\overset{13}{C}<$ non-cleavable, and in the absence, as yet, of *direct* evidence for oxygen at C.17, the possibility that the hydroxyl group attached at that position in the above formulae should be moved to C.13 should not be dismissed.

[2] D. H. R. Barton, C. J. W. Brooks, and P. de Mayo, J. Chem. Soc., in preparation.

[3] M. V. Mijović, E. Sundt, E. Kyburz, O. Jeger, and V. Prelog, Helv. chim. Acta *37* (1954), in preparation.

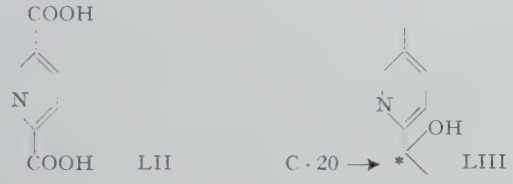
constitution of the precursor of decevinic acid, that the ether bridge might terminate at C.7, rather than C.9; for in that case, the intermediate in the above series would have the part structure (L), and it is well-known



L LI

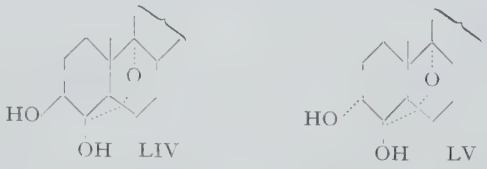
that such systems do not undergo ready change to phenolic isomers [*cf.* piperitenone (LI)][1]. The equatorial orientation of C.16 hydroxyl group is suggested by the readiness by which acetylation and deacetylation reactions take place at that centre.

The hydroxyl group at C.20.—No new evidence is as yet available which confirms the placing of an hydroxyl group at C.20. On the other hand, the early observation of the formation of a *base*, $C_8H_{11}NO$, on selenium dehydrogenation of cevine clearly tends to validate the placement. The base was oxidized by permanganate to the *acid* (LII)[2], and must therefore be a side-chain



hydroxylated 2-ethyl-5-methylpyridine. The absence of primary hydroxyl groups in cevine renders most unlikely the presence of such groups in the degradation product; hence we conclude that the base is oxygenated at * (LIII), which corresponds to C.20 in cevine.

Other alkamines and ester alkaloids.—The behavior of the alkamines from the other ester alkaloids of *Veratrum* species parallels exactly that of the cevine group. *Germine*[3], $C_{27}H_{43}NO_8$, an isomer of cevine, and the alkamine of the natural alkaloids *protoveratridine, germerine, germidine, neogermitrine,* and *germitrine,* is successively isomerizable to a ketonic isomer, *isogermine*[3], and a non-ketonic isomer, *pseudogermine*[4]. In the light of the above discussion, these observations alone suggest strongly that germine and pseudogermine possess the part structures (LIV) and (LV). Proof of this relationship is now available in the observation that the



acetonides of the two alkamines are converted to the same aldehydo-γ-lactone (characterized as the oxime) by periodic acid[1]. When the similarity of the dehydrogenation products from the two alkamines, and the formation from both of the same hexane tetracarboxylic acid (XVIII) are considered[2], it is apparent that germine differs from veracevine only in the placing of one or more hydroxyl groups in the *C-D-E-F* system. Little evidence is available which permits assessment of the possible differences, but the apparent greater difficulty of the change germine → isogermine, as compared with veracevine → cevagenine may possibly indicate the absence in germine of the C.14 hydroxyl group of veracevine; in the presence of such a function, the opening of the C.4–C.9 ether bridge is undoubtedly facilitated

by internal solvation[3] (LVI→ LVII). *Pari passu,* these circumstances provide the basis for the α-orientation of this group in cevine (*cf.* XXXII, *et seq.*).

Very little is known concerning the remaining alkamines of the *Veratrum* groups—*zygadenine*[4], $C_{27}H_{43}NO_7$, and *protoverine*[4], $C_{27}H_{43}NO_9$—but their ready isomerization provides a basis for confidence that they too contain the unique 3,4-dihydroxy-4,9-oxido system of veracevine.

Zusammenfassung

Die sauerstoffreichen Veratrum-Alkaloide gewinnen in letzter Zeit als blutdrucksenkende Arzneimittel immer mehr an Bedeutung. Darüber hinaus erwecken sie ein

[1] *Cf.* W. Kuhn and H. Schinz, Helv. chim. Acta *36*, 161 (1953).
[2] L. C. Craig and W. A. Jacobs, J. Biol. Chem. *139*, 263 (1941).
[3] T. A. Henry, *The Plant Alkaloids*, 4th ed. (J. & A. Churchill, London, 1949), p. 700. – L. F. Fieser and M. Fieser, *Natural Products Related to Phenanthrene*, 3rd ed. (Reinhold Publishing Corp., New York, 1949), p. 600. – V. Prelog and O. Jeger, *Solanum and Veratrum Alkaloids* in "The Alkaloids, Chemistry and Physiology" edited by R. H. F. Manske and H. L. Holmes, Vol. III (Academic Press Inc., New York, 1953), p. 270. – J. McKenna, Quart. Rev. *7*, 231 (1953).
[4] S. M. Kupchan, M. Fieser, C. R. Narayanan, L. F. Fieser, and J. Fried, J. Amer. Chem. Soc. *76* (1954), in press.

[1] S. M. Kupchan, M. Fieser, C. R. Narayanan, L. F. Fieser, and J. Fried, J. Amer. Chem. Soc. *76* (1954), in press.
[2] L. C. Craig and W. A. Jacobs, J. Biol. Chem. *148*, 57 (1943).
[3] *Cf.* the differential ease of elimination of glycolic acid from strychninolic and dihydrostrychninonic acids: H. L. Holmes in *The Alkaloids, Chemistry and Physiology*, edited by R. H. F. Manske and H. L. Holmes, Vol. II (Academic Press Inc., New York, 1952), p. 517.
[4] T. A. Henry, *The Plant Alkaloids*, 4th ed. (J. & A. Churchill, London, 1949), p. 709. – L. F. Fieser and M. Fieser, *Natural Products Related to Phenanthrene*, 3rd ed. (Reinhold Publishing Corp., New York, 1949), p. 607. – V. Prelog and O. Jeger, *Solanum and Veratrum Alkaloids* in "The Alkaloids, Chemistry and Physiology", edited by R. H. F. Manske and H. L. Holmes, Vol. III (Academic Press Inc., New York, 1953), p. 308. – J. McKenna, Quart. Rev. *7*, 231 (1953).

grosses Interesse vom Standpunkt des organischen Chemikers, da sie zu den kompliziertest gebauten niedrig molekularen Naturstoffen gehören.

Bei der Konstitutionsaufklärung des Alkamins Cevin (XXXII), das eine Schlüsselstellung in dieser Reihe einnimmt, wurden unter anderem die folgenden neuen Ergebnisse erhalten:

a) Die Konstitution zweier Abbauprodukte des Cevins – der Decevinsäure (XIII) und der «Hexan-tetracarbonsäure» (XVIII) – konnte bestimmt werden.

b) Das sogenannte Anhydrocevin wurde als ein Orthoazetat XLII erkannt.

c) Das Cevadin [XLI, $R = CH_3CH{=}C(CH_3)CO$], aus dem das Cevin durch alkalische Hydrolyse entsteht, gab bei milder Oxydation mit Chromsäure durch spontane Zyklisation des entstandenen Zwischenproduktes XLVII ein 7-Oxy-hydrindanon-(1)-Derivat (XLVI).

Die Interpretation dieser und bereits bekannter Tatsachen an Hand des von Jacobs und Pelletier vorgeschlagenen Kohlenstoff-Stickstoff-Gerüstes erlaubte erstmals, die Konstitution eines Naturstoffes mit einem hydrophoben polyzyklischen Ringsystem und zahlreichen hydrophilen Sauerstoffunktionen weitgehend aufzuklären und dessen Konfiguration teilweise zu bestimmen.

Die Chemie der Insektizide, ihre Entwicklung und ihr heutiger Stand[1]

Von P. Müller,
unter Mitarbeit von M. Spindler[2]

Die Insekten bilden die bei weitem artenreichste Tierklasse, denn von den insgesamt 916000 beschriebenen Arten des ganzen Tierreiches gehören 650000 der Klasse der Insekten an, die demnach ungefähr zwei Drittel aller bekannten Tierarten umfasst. Obgleich es sich bei den Insekten im Vergleich zu den Wirbeltieren vorwiegend um sehr kleine Formen handelt, kommt ihnen dennoch dank ihrer oft sehr starken Massenvermehrung eine grosse Bedeutung im Naturganzen zu. Seit grauer Vorzeit war daher der Mensch gezwungen, sich mit den Insekten auseinanderzusetzen; teilweise lernte er sie dabei als Nutztiere schätzen, wie zum Beispiel die Seidenraupe und die Honigbiene, zum weitaus grössten Teil sah sich aber der Mensch durch das Heer der Insekten in seiner Gesundheit und in seiner Existenz bedroht. Zu den Insekten gehören bekanntlich nicht nur die Überträger der wichtigsten Seuchen, wie des Flecktyphus und der Malaria, sondern die Vertreter dieser Tierklasse haben als Schädlinge an Kultur- und Nutzpflanzen, an Vorräten und Materialien aller Art auch eine enorme volkswirtschaftliche Bedeutung.

Schon im frühesten Altertum suchte sich daher der Mensch – wie alte Schriften und Chroniken zu berichten wissen – der Insektenplagen zu erwehren, indem er verschiedene Verfahren und Mittel zu deren Vernichtung anwandte, die man somit als die ersten Vorläufer der Insektizide bezeichnen kann. Durch Jahrhunderte hindurch blieben aber die ersten Ansätze zu einer zielbewussten Schädlingsbekämpfung auf einer sehr primitiven Stufe stehen. Erst die im letzten Jahrhundert einsetzende stürmische Entwicklung der Naturwissenschaften brachte auch auf dem Gebiet der Schädlingsbekämpfung eine vollständige Wandlung mit sich.

Bis in die zwanziger Jahre unseres Jahrhunderts hinein war die Schädlingsbekämpfung vorwiegend die Domäne der anorganischen Chemie. An Insektiziden wurden hauptsächlich anorganische Stoffe, wie Arseniate, Fluoride, Silicofluoride, Schwefel- und Selenverbindungen, verwendet. Ausserdem waren auch organische Stoffe bekannt. So wurden im Pflanzenschutz neben Mineral- und Teerölen als wichtige Insektizide Substanzen pflanzlichen Ursprungs viel gebraucht, wie zum Beispiel Nikotin- und Derrispräparate sowie Pyrethrum, das allerdings sein Hauptanwendungsgebiet in der Hygiene fand.

Die anorganischen Stoffe wirken hauptsächlich als *Frassgifte*, das heisst über den Verdauungstraktus des Insekts, während die aus Pflanzen gewonnenen Insektizide Nikotin, Anabasin, Pyrethrum und Rotenon sogenannte *Kontaktgifte* sind, die bei Berührung mit dem Insekt durch bestimmte Eintrittspforten (Sinnesorganöffnungen, Intersegmentalhäute, aber auch Tracheensystem) an ihren Wirkungsort im Insektenorganismus gelangen müssen. Als dritte Gruppe unterscheidet man schliesslich die *Vergasungsmittel*, auch «*Atemgifte*» genannt, zu denen Blausäure, Schwefelkohlenstoff, Schwefeldioxyd, p-Dichlorbenzol, Naphthalin, Chlorpikrin, Äthylenoxyd, Äthylendichlorid, Tetrachlorkohlenstoff, Methylbromid, Äthylendibromid, D-D (eine Mischung aus 1,2-Dichlorpropan und 1,3-Dichlorpropylen), Trichloräthylen, β,β-Dichloräthyläther und Acrylonitril gehören, die über das Tracheensystem der Insekten wirken, wahrscheinlich aber auch vom Integument aus resorbiert werden.

Diese Einteilung kennzeichnet weniger die Eigenschaften der verschiedenen Insektengifte als vielmehr ihre Wirkungsart und damit schliesslich den Resorptionsweg, sagt aber nicht viel über den eigentlichen Wirkungsmechanismus aus. Dennoch leistet sie dem Biologen und dem auf die Insektizidforschung spezialisierten Chemiker gute Dienste. Eine Einteilung der Insektengifte nach ihrem Wirkungsmechanismus (zum Beispiel Protoplasmagifte, Fermenthemmer usw.) bietet grosse Schwierigkeiten, da der Wirkungsmechanismus vieler, auch längst bekannter Insektizide in seinen Einzelheiten noch keineswegs restlos aufgeklärt ist. Der Chemiker wird sich daher mit Vorteil bei der Behandlung der Materie neben der Einteilung nach Wirkungsart an eine chemische Klassierung halten und die Insektizide ihrer Struktur nach bestimmten chemischen Körperklassen zuordnen, welches Vorgehen wir für die folgende Darstellung ebenfalls gewählt haben, wobei wir sowohl die anorganischen Stoffe als auch die Vergasungsmittel aus dem Kreis der Betrachtung lassen und uns hauptsächlich mit den Kontaktinsektiziden beschäftigen.

Insektizide pflanzlichen Ursprungs

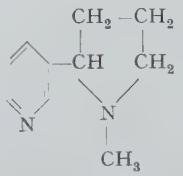
Unter den Insektengiften pflanzlicher Herkunft ist wohl das *Nikotin* das am längsten bekannte. Nach

[1] Erweiterte Fassung des von Dr. P. Müller am 2. Juli 1952 vor der Basler Naturforschenden und Chemischen Gesellschaft gehaltenen Vortrags.

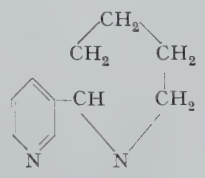
[2] Adresse der Verfasser: J. R. Geigy AG., Basel, Schweiz

Metcalf[1] existieren schon aus dem Jahre 1763 Literaturangaben über die Verwendung von Tabakbrühe gegen Blattläuse; das reine Alkaloid wurde jedoch erst 1828 erkannt und konnte 1904 von Pictet und Rotschy[2] erstmals synthetisiert werden.

Nikotin ist laevo-1-Methyl-2-(3′-pyridyl)-pyrrolidin



Die frisch destillierte Substanz ist eine farblose, fast geruchlose Flüssigkeit, die bei 247,3°C siedet. An der Luft färbt sich Nikotin gelbbraun bis schwarz und wird eine viskose Flüssigkeit von unangenehmem Geruch. Infolge seiner basischen Natur bildet es leicht Salze. Als Insektizid findet hauptsächlich Nikotinsulfat, $(C_{10} \cdot H_{14} \cdot N_2)_2 \cdot H_2SO_4$, Verwendung, da es beständiger und weniger flüchtig ist als das freie Alkaloid. Nikotin wird aus den Blättern von *Nicotiana tabacum* und *N. rustica* gewonnen. Ausser Nikotin enthält Tabak in geringen Mengen die Alkaloide Nikotinin, Anabasin, N-Methyl-Anabasin, Isonikotein, Anatabin, 1-N-Methyl-Anatabin, Nikotyrin, Nikotellin, 2,3′-Dipyridyl, Nornikotin und Nikotein. Nikotin macht im allgemeinen 97% des Alkaloidgehaltes der Tabakpflanzen aus. Ausser Nikotin besitzen nur Anabasin und Nornikotin eine insektizide Wirkung. *Anabasin*, laevo-2-(3′-Pyridyl)-piperidin,

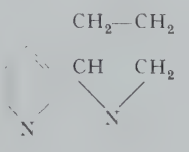


H

ist eine wasserklare, viskose Flüssigkeit vom Siedepunkt 280,9°C (Nelson[3]), die mit Wasser in jedem Verhältnis mischbar ist und sich beim Stehen an der Luft braun färbt.

Anabasin kommt in *Anabasis aphylla* vor, einer in Zentralasien, der Türkei und in Nordafrika heimischen perennierenden Pflanze, sowie in *Nicotiana glauca*, die im Südwesten der USA gedeiht.

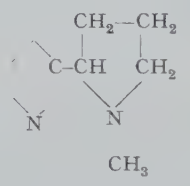
β-Nornikotin, 2-(3′-Pyridyl)-pyrrolidin,



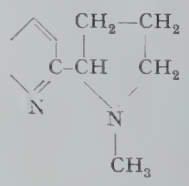
H

tritt in der Natur in allen 3 Formen auf (laevo, dextro und dl). Es ist etwas stabiler als Nikotin und färbt sich an der Luft und am Licht nicht so leicht dunkel. l-Nornikotin macht 95% des Alkaloidgehaltes von *N. sylvestris* aus, während d- und dl-Nornikotin in der australischen Pflanze *Duboisia hopwoodi* gefunden werden. Wie Nikotin ist Nornikotin basisch und bildet leicht Salze.

Am Beispiel des Nikotins und seiner verwandten Verbindungen können einige Beziehungen zwischen der chemischen Konstitution und der insektiziden Wirkung aufgezeigt werden. So führen geringe Veränderungen am Nikotin- und Anabasinmolekül zu einer starken Abnahme der insektiziden Wirksamkeit. Die optische Aktivität scheint dabei von Bedeutung zu sein, da zum Beispiel das laevo-β-Nikotin des Handels ungefähr 5mal so wirksam ist wie die rechtsdrehende Form; bei Nornikotin ist jedoch die laevo-Form nur wenig wirksamer als die d-Form. Die maximale Wirksamkeit scheint jedoch mit den relativen Verknüpfungsstellen der beiden N-haltigen Ringe zusammenzuhängen. Die Verknüpfung in der 3′,2- oder β′,α-Stellung, wie es bei den natürlich vorkommenden Alkaloiden der Fall ist, scheint bei weitem die wirksamsten Verbindungen zu ergeben, während die α-Derivate, bei denen die Ringbindung in der 2′,2-Stellung erfolgt, viel weniger wirksam sind.



β-Nikotin



α-Nikotin

Eine Grundstruktur von zwei N-haltigen Sechserringen, wie zum Beispiel im Anabasin, scheint biologisch aktiver zu sein als die Kombination von einem Sechserring mit einem Fünferring, wie dies bei Nikotin der Fall ist. Die Anwesenheit einer Methylgruppe am Pyrrolidinstickstoff scheint auf die insektizide Wirkung ohne Einfluss oder eher ungünstig zu sein, da Nornikotin und Anabasin etwas wirksamer als Nikotin sein sollen. So stellte Garman (zitiert bei Metcalf[1]) fest, dass Anabasinsulfat gegen *Aphis rumicis* (*fabae*) 5mal toxischer als Nikotinsulfat ist, während Richardson *et al.*[2] Anabasin gegen das gleiche Insekt 10mal wirksamer fanden als das natürliche Nikotin. Auf der andern Seite stellten jedoch Campbell *et al.*[3] in Versuchen mit Moskitolarven (*Culex pipiens*, *C. territans* und *C. quinquefasciatus*) fest, dass Nikotin

[1] R. L. Metcalf, *The Mode of Action of Organic Insecticides*, National Research Council (Washington 1948).

[2] A. Pictet und A. Rotschy, Ber. dtsch. chem. Ges. *37*, 1225 (1904).

[3] O. Nelson, J. Amer. Chem. Soc. *56*, 1989 (1934).

[1] R. L. Metcalf, *The Mode of Action of Organic Insecticides*, National Research Council (Washington 1948).

[2] C. Richardson, L. C. Craig und T. R. Hansberry, J. Econ. Ent. *29*, 850 (1936).

[3] F. L. Campbell, W. N. Sullivan und C. R. Smith, J. Econ. Ent. *26*, 500 (1933).

2,6mal toxischer als Anabasin und 4,8mal so wirksam wie Methyl-Anabasin ist, bezogen auf die $D.l._{50}$.

Im Pflanzenschutz wurde Nikotin früher hauptsächlich zur Bekämpfung der Blattläuse, Miniermotten, Pflaumenwickler und des «Sauerwurms» verwendet. Auf die Insekten wirkt es als Kontakt- sowie als «Atemgift», doch wird ihm auch eine Frassgiftwirkung zugeschrieben. McIndoo[1] schloss aus Versuchen an der Honigbiene, dass Nikotin in der Gasphase durch die Tracheen in den Insektenkörper eindringt. Später konnten Richardson, Glover und Ellisor[2] sowie Glover und Richardson (zitiert nach Metcalf [l.c.]) mit Sicherheit nachweisen, dass Nikotin auch direkt durch das Insektenintegument resorbiert wird.

Die von sehr vielen Autoren durchgeführten Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus des Nikotins lassen vermuten, dass Nikotin im Insekt hauptsächlich auf die Ganglien des Zentralnervensystems wirkt und wahrscheinlich an den Synapsen angreift, wobei niedrige Konzentrationen eine Reizwirkung ausüben, während es bei höheren Konzentrationen zu Depression und Lähmung kommt. Auf die Nervenfasern und myoneuralen Verbindungsstellen scheint Nikotin ohne Einfluss zu sein.

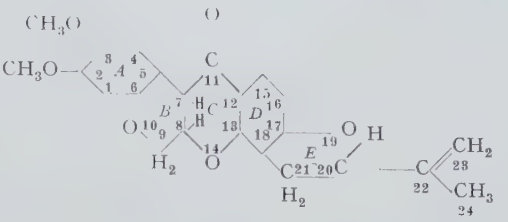
Bekanntlich ist Nikotin für den Warmblüter giftig ($D.l._{50}$ 10 mg/kg), weshalb auch schon viele Vergiftungsfälle, hauptsächlich bei der Herstellung nikotinhaltiger Pflanzenschutzmittel, vorgekommen sind.

Unter den in der Schädlingsbekämpfung als Insektizide verwendeten stickstofffreien Drogen sind *Rotenon* und *Pyrethrum* weitaus die wichtigsten.

Die erste Angabe über die Verwendung von *Rotenon* zur Schädlingsbekämpfung stammt von Oxley[3], der im Jahre 1848 die Tubawurzel [*Derris* (*Deguelia*) *elliptica*], die im Malayischen Archipel seit Jahrhunderten von den Eingeborenen als Fisch- und Pfeilgift benutzt wurde, zur Bekämpfung der auf der Muskatnuss vorkommenden Insekten empfahl. Die erfolgreiche Verwendung der Tubawurzel als Insektizid ermunterte zu Versuchen mit andern Pflanzen, die von den Eingeborenen in verschiedenen Weltteilen als Fischgifte gebraucht werden. Am brauchbarsten erwiesen sich dabei einige Leguminosenarten, unter ihnen – neben *Derris elliptica* als der wichtigsten – *Lonchocarpus spec.* (Cubé) und *Tephrosia spec.* (Cracca).

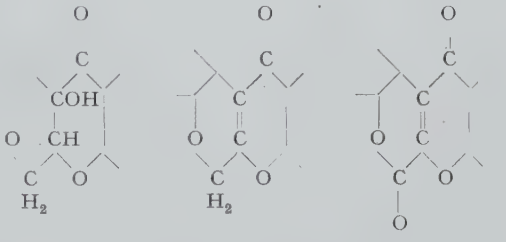
Rotenon ist der am leichtesten zu isolierende Giftstoff der Derriswurzel. Das reine Rotenon, Tubain oder auch Tubatoxin genannt, $C_{23}H_{22}O_6$, lässt sich gut aus Alkohol kristallisieren. In Wasser ist es fast unlöslich, reichlich dagegen in Chloroform und etwas weniger in Aceton und Benzol. F = 163°C.

Die Konstitution des Rotenons und der ihm verwandten Verbindungen (Formel des Rotenons nach Haller, Goodhue und Jones[1])



ist in mühsamer Arbeit fast gleichzeitig in den USA von LaForge und Haller[2], in Japan von Takei[3], in Deutschland von Butenandt und ihren Mitarbeitern[4] und in England von Robertson[5] aufgeklärt worden.

Ausser Rotenon sind in Derris- und Cubéwurzeln noch weitere Giftstoffe aufgefunden worden, von denen Ellipton, Sumatrol, Malaccol, laevo-α-Toxicarol und Deguelin erwähnt seien. Eine dem Deguelin verwandte Substanz, das Tephrosin, scheint in Derrisharzen nicht natürlich vorzukommen, sondern ein Oxydationsprodukt von Deguelin zu sein. Rotenon wird an der Luft leicht oxydiert, wobei die Reaktion durch Licht und Alkali katalysiert wird. Nach Cahn, Phipers und Brodaty[6] soll beim Reaktionsablauf zuerst eine farblose Oxyverbindung (I) gebildet werden, welche unter Wasserabgabe leicht in eine gelbe Verbindung (II), Dehydrorotenon, übergeht. Unter extremen Bedingungen wird schliesslich Verbindung III gebildet.



I II III

Es bestehen nun Anhaltspunkte dafür, dass die erste Oxydation eine partielle, jedoch nicht vollständige Wirkungsabnahme zur Folge hat. Die zweite Reaktion führt dann zu einem völligen Verlust der biologischen Wirkung, während Rotenonon (III) wahrscheinlich ebenfalls ungiftig ist. Der gleichen Art von oxydativem Abbau unterliegen auch Isorotenon, das eine Doppelbindung am C-Atom 20 hat, und Dihydrorotenon, welches eine gesättigte Isopropyl-Seitenkette am C-Atom 20 aufweist. Diese Reaktionen sind wahrschein-

[1] N. McIndoo, J. Agr. Res. *7*, 89 (1916).

[2] C. Richardson, L. Glover und L. Ellisor, Science *80*, 76 (1934).

[3] T. Oxley, J. Indian Archipelago E. Asia, 646 (1848).

[1] H. Haller, L. Goodhue und H. Jones, Chem. Rev. *30*, 33 (1942).

[2] F. LaForge und H. Haller, J. Amer. Chem. Soc. *54*, 810 (1932).

[3] S. Takei, Sh. Miyajima und M. Ono, Ber. dtsch. chem. Ges. *65*, 1041 (1932).

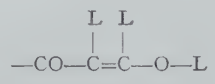
[4] A. Butenandt und W. McCartney, Ann. Chem. *494*, 17 (1932).

[5] A. Robertson, J. Chem. Soc., 1380 (1932).

[6] R. Cahn, R. Phipers und E. Brodaty, J. Soc. Chem. Ind. (London) *64*, 33 (1945) (zitiert bei Metcalf).

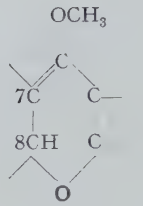
lich für den relativ raschen Wirkungsverlust von Rotenon und seiner verwandten Verbindungen in der Praxis verantwortlich, das heisst, wenn diese Stoffe in Insektizidbelägen der Luft exponiert sind. Rotenon kann daher auch nicht zusammen mit alkalischen Trägerstoffen oder Pflanzenschutzmitteln angewendet werden. Cahn fand, dass oxydationsverhindernde Mittel die Zersetzung von Rotenon nicht verhindern können, dass jedoch starke Säuren, wie zum Beispiel die Phosphorsäure, Rotenon gegen die Einwirkung von Lösungsmitteln zu stabilisieren vermögen.

Über die insektizide Wirkung von Rotenon ist von Läuger *et al.*[1] im Rahmen von Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen der Toxizität verschiedener Fischgifte und natürlich vorkommender Insektizide zur Anwesenheit der Lacton-Ringstruktur, wie sie zum Beispiel in der Pulvin- und Vulpinsäure, im Cumarin und seinen Derivaten und im Rotenon und seinen verwandten Verbindungen (Ring C) vorkommt, eine Theorie aufgestellt worden. Danach soll die Wirksamkeit des Rotenons der Anwesenheit der toxophoren Gruppe



zuzuschreiben sein, wobei L die lipoidlösliche Komponente bedeutet oder Komponenten, welche der Verbindung den Zutritt zum Angriffspunkt ermöglichen. Im Falle des Rotenons stellen nach Läuger die hydrierten Benzopyran- sowie Furankerne (*B* und *E*) zusammen mit den Methoxygruppen und der ungesättigten Isopropenylgruppe diese massgebenden Komponenten dar. Diese Theorie hat nach Metcalf[2] wie die meisten andern allgemeinen Theorien, die über die insektizide Wirkung aufgestellt worden sind, den Nachteil, dass sie die dem Rotenon inhärente ganz spezifische Wirkung und die schwächere Wirksamkeit der verwandten Rotenonverbindungen, die alle die gleiche toxophore Gruppe aufweisen, nicht erklärt.

Eine andere Theorie gibt Martin[3], die besagt, dass die H-Atome am Kohlenstoff 7 und 8 des zentralen Kerns für die biologische Wirkung wichtig sind. Die Gründe für diese Schlussfolgerung sind folgende: 1. Absättigung der Isopropenyl-Seitenkette des Rotenons, was zur Bildung von Dihydrorotenon führt, hat wenig Einfluss auf die insektizide Wirksamkeit; 2. Oxydation zu Dehydrorotenon, die eine Doppelbindung am zentralen Kern zwischen den C-Atomen 7 und 8 einführt, hat einen Wirkungsverlust zur Folge und 3. der von der Enolform des Rotenons abgeleitete Methyläther, der die folgende Struktur im Ring C aufweist, ist viel weniger wirksam.



Rotenon kann auf dem Wege über den Verdauungstraktus, die Tracheen und das Integument in den Insektenkörper eindringen. Sein Wirkungsmechanismus ist noch weitgehend ungeklärt, doch soll es nach Klinger[1] und Tischler[2] die Zellatmung hemmen. In der Praxis wurde Rotenon hauptsächlich im Gemüsebau sowie zur Bekämpfung von Schädlingen an Gewächshaus- und Zimmerpflanzen verwendet, doch ist es in den letzten Jahren durch modernere und besser wirkende Mittel, wie zum Beispiel die DDT-Insektizide, verdrängt worden. Ein gewisses Anwendungsgebiet findet es auch heute noch in der Veterinärhygiene zur Bekämpfung gewisser Ektoparasiten an Tieren, speziell der Dassellarven (*Hypoderma bovis* und *H. lineatum*). Für den Warmblüterorganismus ist es nicht ganz so harmlos, wie oft behauptet wird, weist es doch folgende orale $D.l._{50}$-Werte auf: Ratte 25–75 mg/kg, Meerschweinchen 50–200 mg/kg und Hund 140–200 mg/kg (nach Metcalf, Flint und Metcalf[3]).

Von den Insektiziden pflanzlichen Ursprungs hat vor allem das *Pyrethrum* weltweite Verbreitung gefunden und in den Jahren zwischen den beiden Weltkriegen auch grösste wirtschaftliche Bedeutung erlangt. Als Insektenpulver scheint Pyrethrum schon vor Jahrhunderten in Persien im Gebrauch gewesen zu sein. Wann es in Europa zum erstenmal in die Schädlingsbekämpfung eingeführt wurde, ist nicht genau belegt, doch weiss man, dass um das Jahr 1828 mit der Herstellung pyrethrumhaltiger Insektenpulver in Europa begonnen wurde. Bis zum Ersten Weltkrieg war Jugoslawien das Haupterzeugungsland des «Dalmatinischen Insektenpulvers» [aus Blütenköpfen von *Chrysanthemum* (*Pyrethrum*) *cinerariaefolium*], wie es zum Unterschied vom «persischen» oder «kaukasischen» Insektenpulver [aus Blütenköpfen von *Chrysanthemum* (*Pyrethrum*) *roseum* und *carneum*] genannt wird. Später beteiligten sich auch andere Länder an der Pyrethrumproduktion, wovon als die wichtigsten Japan, Russland, Kenya, Belgisch-Kongo und Brasilien genannt seien. Nach Glassford[4] verbrauchten die USA 1930 70% der Weltproduktion an Pyrethrum. Hauptlieferant war damals Japan, das während vieler Jahre den Pyrethrumpreis der USA diktierte und erst ab 1940 durch Kenya aus seiner Vormachtstellung ver-

[1] P. Läuger, H. Martin und P. Müller, Helv. chim. Acta *27*, 892 (1944).

[2] R. L. Metcalf, *The Mode of Action of Organic Insecticides*, National Research Council (Washington 1948).

[3] H. Martin, J. Soc. Chem. Ind. (London) *65*, 402 (1946).

[1] H. Klinger, Arb. phys. angew. Ent. Berlin-Dahlem *3*, 49, 115 (1936).

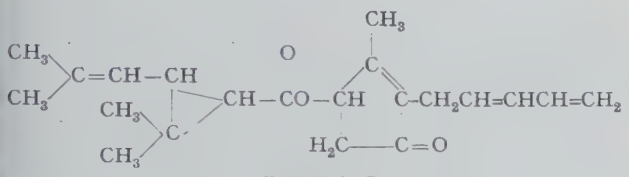
[2] N. Tischler, J. Econ. Ent. *28*, 215 (1935).

[3] C. L. Metcalf, W. P. Flint und R. L. Metcalf, *Destructive and Useful Insects* (Mc Graw-Hill Book Company Inc., New York 1951).

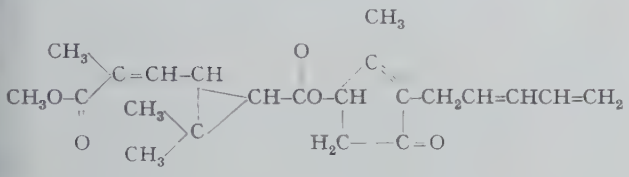
[4] J. Glassford, J. Econ. Ent. *23*, 874 (1930).

drängt wurde. 1935 erreichte – nach GNADINGER[1] – die Pyrethrumproduktion in Japan 28 Millionen Pfund; davon benötigte Japan für den Eigenbedarf etwa ein Drittel, während zwei Drittel der gesamten Ernte exportiert wurden, wovon 90% nach den USA. Diese wenigen Zahlen illustrieren das immense Interesse der USA für Pyrethrum und machen es auch erklärlich, warum die wissenschaftliche Bearbeitung des Pyrethrums, die durch die klassischen Arbeiten von STAUDINGER und RUZICKA eingeleitet wurde, später gerade von amerikanischen Wissenschaftlern besonders intensiv vorangetrieben wurde.

Aus den Blütenköpfen der oben erwähnten Chrysanthemumarten werden durch bestimmte Extraktionsverfahren die insektizid wirksamen Prinzipien gewonnen, deren chemische Natur von STAUDINGER und RUZICKA[2] zum erstenmal eingehend untersucht worden ist. Als wirksame Bestandteile des Pyrethrums erkannten diese beiden Forscher zwei Ester, die sie *Pyrethrin I* und *Pyrethrin II* nannten,



Pyrethrin I



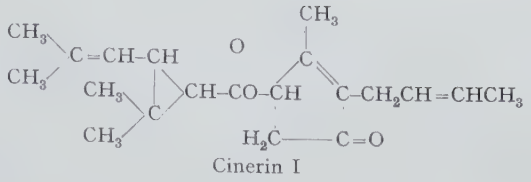
Pyrethrin II

und die sich aus der Chrysanthemum-monocarbonsäure und Chrysanthemum-dicarbonmethylestersäure als saure Bestandteile und dem Ketonalkohol Pyrethrolon zusammensetzen. In neueren Untersuchungen konnten LAFORGE und BARTHEL[3] nachweisen, dass noch ein weiterer Alkohol, den sie *Cinerolon* nannten, mit den Chrysanthemumsäuren verestert ist. Sowohl Pyrethrolon als auch Cinerolon existieren in optisch aktiven und racemischen Formen. Nach den genannten Autoren sollten daher die Ausdrücke «Pyrethrin I» und «Pyrethrin II» nicht zur Bezeichnung von homogenen Verbindungen, sondern von Verbindungsgruppen verwendet werden, die ausschliesslich durch die Säurekomponente charakterisiert sind, wobei die erste Gruppe eine Mischung von Pyrethrin I und Cinerin I und letztere eine Mischung von Pyrethrin II und Cinerin II enthält.

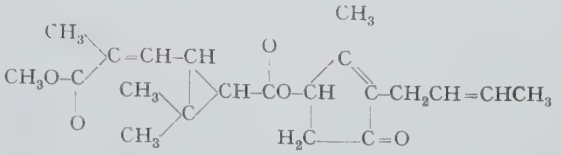
[1] C. B. GNADINGER, *Pyrethrum Flowers* (McLaughlin Gormly King Co., Minneapolis 1945).

[2] H. STAUDINGER und L. RUZICKA, Helv. chim. Acta *7*, 177, 201, 212, 448 (1924).

[3] F. LAFORGE und W. BARTHEL, J. Org. Chem. *10*, 106, 114, 222 (1945).



Cinerin I



Cinerin II

LAFORGE und BARTHEL[1] stellten diese vier Bestandteile sowohl aus optisch aktivem als auch aus racemischem Pyrethrolon und Cinerolon her. Sie beobachteten dabei, dass die Cinerine stabiler sind als die entsprechenden Pyrethrine. Die vier Isodihydro-Ester, in denen die Doppelbindung im Säureanteil abgesättigt ist, sowie ein Tetrahydropyrethrin I, in dem beide Doppelbindungen in der Pyrethrolonseitenkette gesättigt sind, wurden ebenfalls dargestellt. SOLOWAY, LAFORGE[2] sowie DAUBEN und WENKERT[3] synthetisierten 2-Butyl-4-oxy-3-methyl-2-cyclopenten-1-on bzw. 2-Amyl-4-oxy-3-methyl-2-cyclopenten-1-on, die sich als identisch mit dem natürlichen Dihydrocinerolon bzw. Tetrahydropyrethrolon erwiesen. ACREE und LAFORGE[4] stellten fest, dass auch Ester von Pyrethrolon (und vermutlich auch Cinerolon) mit Palmitin- und Linolensäure im Oleoharz des Pyrethrums vorkommen. CAMPBELL und HARPER[5] gelang es, die Chrysanthemummonocarbonsäure in drei kristallinen Isomeren, dl-trans, Smp. 54°, dl-cis, Smp. 116°, und laevo-trans, Smp. 17–21°, zu synthetisieren.

Die Pyrethrine sind in Gegenwart von Licht, Feuchtigkeit und Luft sehr unstabil. In intakten Blüten zersetzen sie sich jedoch langsamer als in gemahlenen Blüten oder in pulverförmigen Produkten. Verschiedene oxydationsverhindernde Mittel, wie zum Beispiel Hydrochinon, Pyrogallol und Brenzcatechin, vermögen die Zerstörung der Pyrethrine bei der Lagerung zu verlangsamen, können jedoch eine Zersetzung der Insektizidbeläge nicht verhindern. WEST[6] untersuchte die Veränderung der Pyrethrine während der Lagerung und vermutet, dass eine Polymerisation stattfindet – und zwar wahrscheinlich in der Pentadienylseitenkette. Neuere Untersuchungen von EDDY[7] zeigen, dass die Wirksamkeit von Pyrethrumbelägen

[1] F. LAFORGE und W. BARTHEL, J. Org. Chem. *12*, 199 (1947).

[2] S. SOLOWAY und F. LAFORGE, J. Amer. Chem. Soc. *69*, 979 (1947).

[3] H. DAUBEN und E. WENKERT, J. Amer. Chem. Soc. *69*, 2074 (1947).

[4] F. ACREE und F. LAFORGE, J. Org. Chem. *2*, 308 (1938).

[5] I. CAMPBELL und S. HARPER, J. Chem. Soc. 283 (1945).

[6] T. WEST, Nature *152*, 660 (1943).

[7] G. W. EDDY, J. Econ. Ent. *44*, 109 (1951).

gegen Stallfliegen (*Stomoxys calcitrans*) durch einen Zusatz von weiteren oxydationsverhindernden Mitteln, wie o- bzw. p-Aminophenol, verlängert werden kann.

Grosse Mühe wurde darauf verwendet, die relative Wirksamkeit von Pyrethrin I und II zu bestimmen. Die spätere Entdeckung der Cinerine lässt die Resultate dieser Untersuchungen etwas fragwürdig erscheinen, weshalb an dieser Stelle nicht näher darauf eingegangen werden soll.

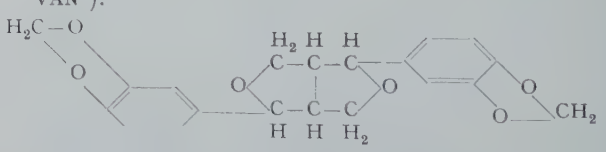
Über den Wirkungsmechanismus der insektizid wirksamen Pyrethrumbestandteile sind verschiedene Theorien aufgestellt worden. Dass es sich beim Pyrethrum um ein Kontaktgift *sensu stricto* handelt, konnte Swingle[1] demonstrieren, der in Versuchen an Kohlweisslingen (*Pieris rapae*) feststellte, dass Pyrethrumextrakt bei oraler Aufnahme ungiftig ist. Entsprechend ihrer bereits oben erwähnten Theorie über die kontaktinsektizide Wirkung betrachten Läuger *et al.*[2] den Cyclopropanring, neben den Methyl- und besonders den Dimethyläthylen- und Allengruppen, als hauptverantwortlich für die Lipoidlöslichkeit der Pyrethrine. Als toxische Komponente wird die obenbeschriebene Gruppe $-\overset{|}{C}=\overset{|}{C}-CO-O-$ angenommen. Einmal mehr muss an dieser Stelle Metcalf[3] zitiert werden, der darauf hinweist, dass diese Hypothese nicht ausreicht, um die Wirkungsabnahme zu erklären, die bei den geringsten Änderungen am Molekül beobachtet wird. Eine weitere Theorie über die kontaktinsektizide Wirkung ist von Hurst[4] entwickelt worden, der jedoch seine Ansichten nicht experimentell untermauert. Hurst nimmt an, dass die Empfindlichkeit der Insekten gegenüber Kontaktinsektiziden bis zu einem gewissen Grad auf der Cuticulapermeabilität beruht, zum weitaus grössten Teil jedoch der Wirkung der Insektizide auf Organ- bzw. Gewebe-«Rezeptoren», die Oxydationssysteme steuern, zuzuschreiben ist. In Anlehnung an neuere Narkosetheorien erblickt Hurst die Wirkung der Pyrethrine in einer sogenannten «Verteilungswirkung» (dispersant action) auf die Cuticula und die Organlipoide, wobei in der Knockdown-Phase, die gewissermassen das erste Narkosestadium darstellt, die Oxydaseaktivität durch Adsorption des Insektizids an die Lipoproteine der Gewebe blockiert wird. Auf diese Knockdown-Phase folgt dann der Tod, wenn die weitere «Verteilungswirkung» des Insektizids zu einer irreversiblen Zunahme der Phenoloxydaseaktivität führt – als Folge der Verdrängung der Schutzlipoide. Dieser Anstieg der Phenoloxydaseaktivität ist begleitet von einer Anreicherung toxischer chinoider Stoffwechselprodukte in der Hämolymphe und in den Geweben. So zum Beispiel würden reaktive o-Chinone dem essentiellen Substrat den Zugang zu den normalerweise in den Geweben vorkommenden Enzymsystemen blockieren.

Als Angriffspunkt der Pyrethrine im Insektenorganismus kommt das Zentralnervensystem, das heisst die Ganglien, in Frage, wie verschiedene Autoren nachweisen konnten. So zieht Hartzell[1] aus seinen histologischen Untersuchungen an pyrethrinisierten Insekten den Schluss, dass der Tod nach Pyrethrumeinwirkung auf die Zerstörung der Zellen im Zentralnervensystem zurückzuführen ist.

Die Pyrethruminsektizide werden hauptsächlich im Haushalt zur Bekämpfung von Fliegen und Mücken und anderer Insekten sowie als Spritzmittel zur Ektoparasitenbekämpfung an Vieh bis auf den heutigen Tag verwendet, während sie im Pflanzenschutz zum grössten Teil durch neuere Insektizide ersetzt wurden. Zur Verwendung in Haushaltspritzmitteln sind die Pyrethrine speziell wegen ihrer raschen Knockdown-Wirkung geeignet. Für den Warmblüterorganismus sind die Pyrethrine praktisch ungiftig.

Ein grosses Interesse haben bei den Pyrethruminsektiziden die sogenannten *Synergisten* oder *Aktivatoren* gefunden, das heisst Adjuvantien, die im allgemeinen nicht oder nur schwach insektizid wirken, in Verbindung mit den Pyrethrinen jedoch eine Wirkungssteigerung erzielen, die über die Summe der Eigenwirkungen der einzelnen Komponenten hinausgeht. Das aus der Bakteriologie und Pharmakologie bekannte Phänomen des Synergismus liess sich auch noch bei anderen Insektiziden nachweisen, so zum Beispiel beim Nikotin, Rotenon, Dichlordiphenyltrichloräthan, besitzt jedoch hier lange nicht die grosse praktische Bedeutung wie beim Pyrethrum, wo dieser Synergismus eine merkliche Reduktion des Pyrethrumgehaltes in den Insektizidpräparaten erlaubt, was bei den hohen Pyrethrumpreisen ins Gewicht fällt. Folgende chemische Substanzen haben als Pyrethrumsynergisten kommerzielle Anwendung gefunden:

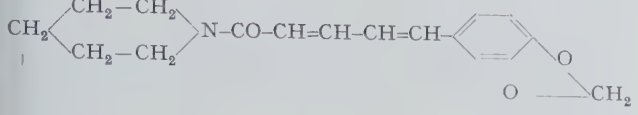
1. *N-Isobutylundecylenamid*, $CH_2=CH(CH_2)_8CONH-CH(CH_3)_2$, (Weed[2])
2. *Sesamin*, das in dem aus *Sesamum indicum* gewonnenen Öl enthalten ist (Haller, LaForge und Sullivan[3]).



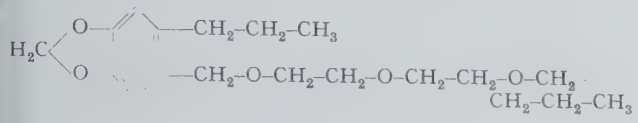
3. *Piperin*, das als eines der wichtigsten Alkaloide in den Früchten des Pfeffers (*Piper nigrum*) enthalten ist (Synerholm, Hartzell und Arthur[4]).

[1] M. Swingle, J. Econ. Ent. *27*, 1101 (1934).
[2] P. Läuger, H. Martin und P. Müller, Helv. chim. Acta *27*, 892 (1944).
[3] R. L. Metcalf, *The Mode of Action of Organic Insecticides*, National Research Council (Washington 1948).
[4] H. Hurst, Nature *156*, 194 (1945).

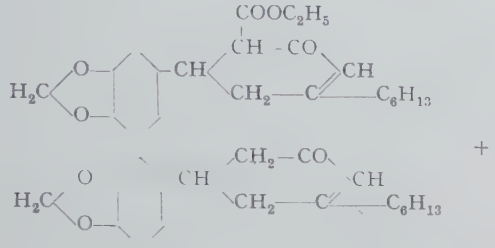
[1] A. Hartzell, Contrib. Boyce Thompson Inst. *6*, 211 (1934).
[2] A. Weed, Soap San. Chem. *14*, Nr. 6, 133 (1938).
[3] H. Haller, F. LaForge und W. Sullivan, J. Econ. Ent. *35*, 247 (1942).
[4] M. E. Synerholm, A. Hartzell und J. M. Arthur, Contrib. Boyce Thompson Inst. *13*, 433 (1945).



4. «*Piperonylbutoxyd*», 3,4-Methylendioxy-6-propylbenzyl-1-butyl-diäthylenglykoläther (WACHS[1]).

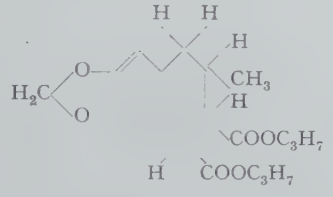


5. «*Piperonylcyclonen*», ein Gemisch aus 3-Hexyl-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-6-carbäthoxy-3-cyclohexen-1-on und 3-Hexyl-5-(3,4-methylendioxyphenyl)-3-cyclohexen-1-on (WACHS[1]; WACHS, JONES und BASS[2])

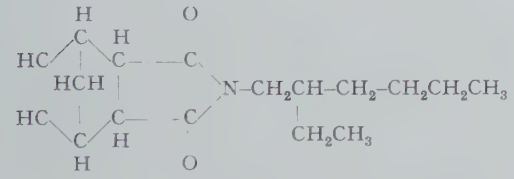


Zwei weitere wichtige Pyrethrumsynergisten sind

6. «*n-Propyl-isome*» bzw. Di-n-propyl-2-methyl-6,7-methylendioxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-3,4-dicarboxylat (SYNERHOLM, HARTZELL[3])



7. N-(2-Äthylhexyl)-bicyclo-[2,2,1]-5-hepten-2,3-dicarboximid, bekannt unter den Bezeichnungen «*Van Dyk 264*» und «MGK-264» (HARTZELL[4])



Ausser den hier aufgezählten Substanzen sind zahlreiche weitere Verbindungen hergestellt und auf synergetische Eigenschaften mit den Pyrethrinen geprüft worden, doch kann hier auf diese Arbeiten, an denen vor allem die Wissenschaftler des Boyce-Thompson-Instituts[1] und des U.S. Departments of Agriculture[2], aber auch japanische Forscher[3] beteiligt waren, nicht näher eingetreten werden.

Aus den obigen Strukturformeln kann ersehen werden, dass die meisten Synergisten die Methylendioxyphenyl-Gruppe

aufweisen, der HALLER, LAFORGE und SULLIVAN[4] die synergetische Wirkung zuschreiben. Verbindungen mit dieser Gruppe werden am leichtesten aus *Safrol* gewonnen, das in der Wurzel gewisser Lauraceen vorkommt. *Safrol* und *Piperin* sind die am häufigsten in der Natur vorkommenden Methylendioxyphenylverbindungen.

Im allgemeinen werden mit einem Mischungsverhältnis von 10–20 Teilen Synergist auf 1 Teil Pyrethrin die besten Resultate erhalten. Die Synergisten erlauben nicht nur eine Konzentrationsverminderung der Pyrethrine, sondern vermögen diese auch bis zu einem gewissen Grade gegen Licht- und Lufteinfluss zu schützen, so dass eine längere Dauerwirkung erzielt wird. Die Aktivierung der Pyrethrine durch die Synergisten wurde sowohl vom physikalisch-chemischen und biochemischen als auch vom physiologischen Standpunkt aus untersucht[5]. CHAMBERLAIN[6] kommt auf Grund umfangreicher Studien mit Piperonylbutoxyd und Pyrethrum zum Schluss, dass der Synergist nicht die Cuticula der Insekten für die Pyrethrine durchlässiger macht, sondern einen für die Pyrethrine spezifischen Entgiftungsmechanismus hemmt. Der synergetische Effekt beruht also auf der Blockierung eines Fermentsystems, bei dem es sich sehr wahrscheinlich um Insektenlipase handelt. Kombinationspräparate aus Pyrethrinen und Synergisten, wie zum Beispiel die «Pyrenone» der U.S. Industrial Chemicals,

[1] H. WACHS, Science *105*, 530 (1947).

[2] H. WACHS, H. A. JONES und L. W. BASS, Advances in Chemistry, Washington [1], 43 (1950).

[3] M. E. SYNERHOLM und A. HARTZELL, Contrib. Boyce Thompson Inst. *14*, 79 (1945).

[4] A. HARTZELL, Contrib. Boyce Thompson Inst. *15*, 337 (1949).

[1] M. E. SYNERHOLM und A. HARTZELL, Contrib. Boyce Thompson Inst. *14*, 79 (1945). – E. A. PRILL, A. HARTZELL und J. M. ARTHUR, Contrib. Boyce Thompson Inst. *14*, 127 (1946). – E. A. PRILL und M. E. SYNERHOLM, Contrib. Boyce Thompson Inst. *14*, 221 (1946). – M. E. SYNERHOLM, A. HARTZELL und V. CULLMANN, Contrib. Boyce Thompson Inst. *15*, 35 (1947). – E. A. PRILL, A. HARTZELL und J. M. ARTHUR, Contrib. Boyce Thompson Inst. *14*, 397 (1947).

[2] H. O. SCHROEDER, H. A. JONES und A. W. LINDQUIST, J. Econ. Ent. *41*, 890 (1948).

[3] H. MATSUBARA, Botyu-Kagaku *15*, 21 (1950); *15*, 23 (1950). – M. ONO, Botyu-Kagaku *15*, 155 (1950). – H. NAKAYAMA, Botyu-Kagaku *15*, 171, 223 (1950). – H. MATSUBARA und Y. OMOTE, Botyu-Kagaku *16*, 103 (1951). – H. MATSUBARA, Botyu-Kagaku *16*, 190 (1951); *17*, 143 (1952); *18*, 10 (1953).

[4] H. L. HALLER, F. LAFORGE und W. N. SULLIVAN, J. Org. Chem. *7*, 185 (1942).

[5] W. DAVID und P. BRACEY, Nature *153*, 594 (1944). – E. PARKIN und A. GREEN, Nature *154*, 16 (1944). – A. HARTZELL und H. SCUDDER, J. Econ. Ent. *35*, 428 (1942). – A. HARTZELL, Contrib. Boyce Thompson Inst. *13*, 443 (1945). – A. LINDQUIST, A. MADDEN und H. WILSON, J. Econ. Ent. *40*, 426 (1947). – C. S. WILSON, J. Econ. Ent. *42*, 423 (1949). – W. W. YATES und A. W. LINDQUIST, J. Econ. Ent. *43*, 653 (1950).

[6] R. W. CHAMBERLAIN, Amer. J. Hyg. *52*, 151 (1950); ref. in: Rev. Appl. Ent. [B] *41*, 61 (1953).

Inc., sind für Warmblüter wie die Pyrethrine selbst ebenfalls relativ harmlos, so dass sie zur Anwendung im Vorratsschutz, im Haushalt und in der Veterinärhygiene geeignet sind.

Der Vollständigkeit halber seien hier noch einige weitere Insektizide pflanzlichen Ursprungs aufgezählt, die jedoch lange nicht die grosse kommerzielle Bedeutung erlangt haben wie Nikotin, Rotenon und Pyrethrum. Es sind dies *Quassia, Ryania, Sabadilla* und *Scabrin*.

Quassiaholz wurde bereits um 1800 in Deutschland zur Herstellung von Fliegenmitteln verwendet. In den USA wurden Quassiabrühen ungefähr um 1855 zum erstenmal als Blattlausmittel angewendet. Da die insektizide Wirkung von Quassia jedoch bei weitem nicht an diejenige von Nikotin heranreicht, geriet es wieder in Vergessenheit, bis 1935 seine selektive Wirkung gegen die Pflaumensägewespe entdeckt wurde.

Als wirksame Bestandteile sind im Holz und in der Rinde der zu den Simarubaceen gehörenden Holzgewächse *Picrasma* (*Picraena*) *excelsa* (Jamaica Quassia) und *Quassia amara* (Surinam Quassia) *Quassin* und *Neoquassin*, zwei Isomere von der Summenformel $C_{22}H_{30}O_6$, und *Picrasmin* enthalten, die stark bitter schmeckende, wasserlösliche Verbindungen von unbekannter Struktur sind.

Die Entdeckung, dass Wurzel und Stengel der zur Familie der Flacourtiaceen gehörenden südamerikanischen Pflanze *Ryania speciosa* insektizide Eigenschaften besitzen, erfolgte vor rund 10 Jahren in den Forschungslaboratorien der Firma Merck & Co., Rahway, N.Y., im Verlaufe von Untersuchungen über Pflanzendrogen mit insektiziden Eigenschaften. 1943 wurden hierauf die ersten Freilandversuche an der New Jersey Agricultural Experiment Station durchgeführt, wobei ein aus gemahlenen Wurzeln von *R. speciosa* hergestelltes Präparat verwendet wurde, das speziell gegen den Maiszünsler sehr gute Resultate ergab. Die erste Publikation über die insektizide Wirksamkeit von *Ryania speciosa* stammt von Pepper und Carruh[1] aus dem Jahre 1945.

Rogers *et al.*[2] konnten aus *R. speciosa* als Wirksubstanz ein Alkaloid, das *Ryanodin*, von der Summenformel $C_{25}H_{35}NO_9$ oder $C_{26}H_{37}NO_9$, extrahieren, welches etwa 700mal stärker wirksam ist als das Stengelholz der genannten Pflanze. Ryanodin ist in Wasser, Alkohol, Aceton, Äther und Chloroform leicht löslich, jedoch unlöslich in Petroläther. Die Struktur konnte noch nicht aufgeklärt werden. Nach Kuna und Heal[3] beträgt die akute orale Toxizität von Ryania (gemahlene Stengel) an der Ratte 1200 mg/kg, an der Maus 650 mg/kg.

Ryania-Insektizide («*Ryanex*») sollen sich vor allem zur Bekämpfung des Maiszünslers (*Pyrausta nubilalis*), des amerikanischen Zuckerrohrbohrers (*Diatraea saccharalis*) und der Pfirsichmotte (*Laspeyresia molesta*) eignen.

Die Entdeckung der insektizid wirksamen Prinzipien in den Samen von *Sabadilla* (*Schoenocaulon officinale*), einer in Süd- und Zentralamerika heimischen Pflanze aus der Familie der Liliaceen, ist ebenfalls jüngeren Datums. Diese Pflanze ist botanisch verwandt mit den ebenfalls zu den Liliaceen gehörenden *Veratrum album* (Europa) und *V. viride* (Amerika), deren Wurzeln schon vor über 100 Jahren zur Herstellung von Insektiziden dienten.

Als Wirksubstanz ist in den Sabadillasamen ein Alkaloidgemisch in Mengen von 2–4% enthalten, das *Veratrin* genannt wird. Hieraus konnten ungefähr 13% kristallines *Cevadin*, 10% *Veratridin* und kleinere Mengen *Cevadillin* (Sabadillin) und *Sabadin* isoliert werden. Die insektizide Wirkung ist wahrscheinlich dem Cevadin, $C_{32}H_{49}O_9N$, Smp. = 205°C, und dem Veratridin, $C_{36}H_{51}O_{11}N$, Smp. = 160–180°C, zuzuschreiben, wobei diese Alkaloide sowohl als Kontakt- als auch als Frassgift wirken. Für den Säugerorganismus sind diese Verbindungen hochtoxisch und reizen Augen und Schleimhäute, besonders der Atmungswege, ausserordentlich stark. Das Ausgangsmaterial, das heisst die Sabadillasamen, ist jedoch wenig giftig; so gibt Lehman[1] für Sabadilla eine orale $D.l._{50}$ von 4000 mg/kg an der Ratte an.

In der Praxis soll Sabadilla hauptsächlich bei der Bekämpfung pflanzenschädlicher Hemipteren und als Frassgift gegen Thripse erfolgversprechende Resultate ergeben haben. Am Licht wird es rasch zerstört, was sich jedoch bei Behandlungen von Futterpflanzen kurz vor der Ernte als Vorteil erweist, weil keine toxischen Rückstände zu befürchten sind. Nach Medler und Thompson[2] soll Sabadilla in Kombination mit DDT-Insektiziden eine synergetische Wirkung zeigen.

In der Literatur hat vor wenigen Jahren ein weiteres Insektizid pflanzlichen Ursprungs, das *Scabrin*, von sich reden gemacht, das aus den Wurzeln von *Heliopsis scabra*, einem in den meisten Staaten Amerikas vorkommenden perennierenden Unkraut, gewonnen wird. Dieses Unkraut gehört zur gleichen Gattung wie eine nur in Mexiko wachsende Pflanze, die von den Mexikanern «peritre del pais» (natürliches Pyrethrum) genannt und gegen Fliegen und Haushaltschädlinge verwendet wird. Diese mexikanische Pflanze wurde 1947 von Botanikern als *Heliopsis longipes* bestimmt. Die aus ihr isolierte Verbindung ist N-Isobutyl-2,6,8-decatrienamid, das sich in Laborversuchen gegen Stubenfliegen als ebenso wirksam wie die Pyrethrine erwies. Das aus den Wurzeln von *H. scabra* in reiner Form

[1] B. B. Pepper und L. A. Carruh, J. Econ. Ent. *38*, 59 (1945).
[2] E. F. Rogers, F. R. Koniuszy, J. Shavel und K. Folkers, J. Amer. Chem. Soc. *70*, 3086 (1948).
[3] S. Kuna und R. E. Heal, J. Pharm. Exper. Therap. *93*, 407 (1948).

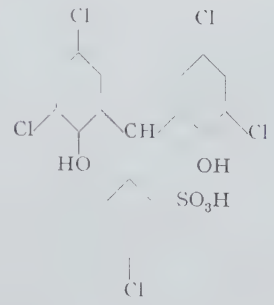
[1] A. J. Lehman, Ass. Food Drug Officials US. *15*, 122 (1951).
[2] J. T. Medler und H. E. Thompson, J. Agr. Res. *78*, 641 (1949).

isolierte Scabrin ist chemisch mit der aus der mexikanischen Art *H. longipes* gewonnenen Wirksubstanz nahe verwandt (ROARK[1]). Es ist das N-Isobutylamid einer Octadecapentaensäure oder einer Mischung isomerer Octadecapentaensäuren, die bei ihrer Oxydation Buttersäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure und N-Isobutyloxaminsäure liefern (JACOBSON[2]). Die Wurzeln von *H. scabra* enthalten noch eine weitere insektizide Komponente, deren Struktur jedoch nicht aufgeklärt werden konnte. In Laborversuchen erwies sich Scabrin gegen Stubenfliegen als ungefähr 2,5mal so wirksam wie Pyrethrum. Auf Grund dieser guten «Fliegenwirkung» wurde eine Reihe Isobutylamide von leichter zugänglichen ungesättigten C_{18}-Säuren hergestellt. Verwendet wurden die Chloride der cis-trans-Oleinsäure, der 9,12-Heptadecadiencarbonsäure, der 9,12,15-α und β-9,11,13 und 10,12,14-Heptadecatriencarbonsäure, die im Gegensatz zu früheren Literaturangaben leicht mit Thionylchlorid in Petroläther erhalten wurden. Sämtliche Isobutylamide waren jedoch auch in hohen Konzentrationen gegen Stubenfliegen unwirksam (JACOBSON[3]).

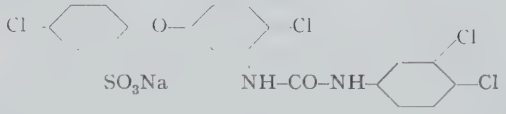
Synthetische Insektizide

Wenn auch schon im letzten Jahrhundert einzelne synthetische organische Substanzen als Insektizide Verwendung gefunden hatten, wie zum Beispiel das Dinitro-o-kresol, so setzte die systematische chemische Bearbeitung des Insektizidgebietes jedoch erst nach dem Ersten Weltkrieg ein. Veranlasst durch die Suche nach Ersatzstoffen für die Arsenpräparate, deren Gebrauch als Pflanzenschutzmittel in manchen Ländern wegen ihrer starken Giftigkeit vielen Einschränkungen unterworfen war und die auch vom Standpunkt des Entomologen aus keineswegs befriedigten, begann sich auch auf dem Schädlingsbekämpfungsgebiet, wie schon vorher bei andern Zweigen der angewandten Chemie, als neues Arbeitsprinzip die rein synthetische Forschung durchzusetzen. – Es wurden Tausende von organischen Verbindungen hergestellt und im Pflanzenschutz auf ihre Eignung als Arsenersatzstoffe geprüft, wovon nicht zuletzt die umfangreiche Patent- und Fachliteratur der Jahre 1920–1940 zeugt.

Im Pflanzenschutz führte die synthetische Forschung vorerst zu keinem greifbaren Resultat, dagegen wurden in einem andern Zweig der Schädlingsbekämpfung, nämlich im Textilschutz, erste Erfolge errungen, als es Chemikern der ehemaligen IG. Farbenindustrie gelang, gut wirksame Mottenschutzmittel mit gewissen Echtheiten zu synthetisieren, die unter der Bezeichnung «Eulane» in den Handel kamen, wovon als Prototyp die Struktur des «*Eulan CN*» (DRP. 503256) hier angeführt sei.



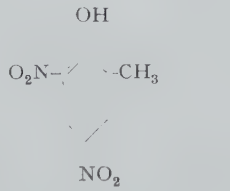
Die gleiche Arbeitsrichtung wurde auch in den Laboratorien der J. R. Geigy AG. verfolgt, wobei nach Substanzen gesucht wurde, die einerseits eine starke Mottengiftigkeit besitzen und andererseits sehr gut auf die Wollfaser aufziehen sollten. Die Lösung dieses Problems gelang mit der Erfindung des «Mitin», das 1939 unter der Bezeichnung «*Mitin FF*» (SP. 215328 und Zusatzpatente) herausgebracht wurde. «Mitin» zieht als lichtechter, «farbloser Farbstoff» waschecht auf die Wollfaser auf und ist gleichzeitig für die keratinfressenden Insekten ausserordentlich giftig, wobei es ausschliesslich als Frassgift wirkt.



Über die Chemie der Mottenschutzmittel orientiert in ausgezeichneter Weise ein Aufsatz von SCHETTY[1], in dem eine Übersicht bis zu den neuesten Entwicklungen gegeben wird.

Dinitrophenole

Das vorhin erwähnte *3,5-Dinitro-o-kresol*

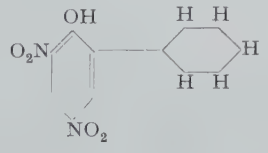


war in Form des Kaliumsalzes als Wirksubstanz in dem 1892 in Deutschland gegen die Nonne (*Lymantria monacha*) angewendeten «Antinonnin» enthalten. HARGREAVES[2] stellte 1924 die gute Wirksamkeit des Ammoniumsalzes gegen Larven von *Pieris rapae* und *Spilosoma lubricipeda* fest. Die grundlegenden Arbeiten von TATTERSFIELD, GIMINGHAM und MORRIS[3], in deren Verlauf die hervorragende ovizide Wirksamkeit des 3,5-Dinitro-o-kresols entdeckt wurde, haben den Dinitrokresolpräparaten zu einer grossen praktischen

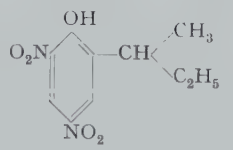
[1] R. C. ROARK, Soap Sanit. Chem. *27*, Nr. 3, 125 (1951).
[2] M. JACOBSON, J. Amer. Chem. Soc. *73*, 100 (1951).
[3] M. JACOBSON, J. Amer. Chem. Soc. *74*, 3423 (1952).

[1] G. SCHETTY, NZZ., Nr. 2076, 24. September 1952.
[2] E. HARGREAVES, Bull. Ent. Res. *15*, 51 (1924).
[3] F. TATTERSFIELD, C. T. GIMINGHAM und H. M. MORRIS, Ann. Appl. Biol. *12*, 218 (1925).

Bedeutung verholfen – vor allem als Winterspritzmittel. Tattersfield *et al.* fanden nur geringe Unterschiede in der oviziden Wirksamkeit zwischen Phenol und den drei isomeren Kresolen gegen die Eier von *Selenia tetralunaria*, stellten jedoch einen starken Wirkungsanstieg bei allen diesen Verbindungen fest, wenn Nitrogruppen eingeführt wurden. Die Einführung einer zweiten Nitrogruppe ergab eine weitere Wirkungszunahme, während die weitere Nitrierung dann wieder einen Wirkungsabfall zur Folge hatte. In neuerer Zeit werden die Dinitrokresole für die Winterspritzung der Obstbäume mit Karbolineen und Mineralölen kombiniert. Derartige Präparate werden als Gelböle bezeichnet. In diesen Produkten ist das Dinitrokresol im Mineralöl gelöst, wobei sich die oviziden Eigenschaften des letzteren mit jenen des Dinitrokresols verbinden. Die geringe Löslichkeit des Dinitrokresols in Mineralölen vom Typus, wie sie als Winterspritzmittel gewöhnlich verwendet werden, war für Kagy und Richardson[1] die Veranlassung, den Einfluss verschiedener aliphatischer Seitenketten auf die Wirksamkeit zu untersuchen. Die höchste Wirksamkeit zeigte dabei das *2,4-Dinitro-6-cyclohexylphenol* (USP. 1880404),



eine Verbindung, die sich vom Kresol nur durch den Ersatz der Methylgruppe durch die Cyclohexylgruppe ($-C_6H_{11}$) unterscheidet. Die Einführung dieser höhermolekularen Kohlenwasserstoffkette verbessert wahrscheinlich die Öllöslichkeit der Verbindung. 3,5-Dinitro-o-kresol bzw. 4,6-Dinitro-o-kresol (abgekürzt DNOC oder DNC), wie es in der organischen Chemie neuerdings bezeichnet wird, bildet leicht Salze, wobei das Ammonium-, Natrium-, Kalium-, Calcium- und Bariumsalz wasserlöslich sind (Wain[2]). Genau wie DNOC bildet auch 2,4-Dinitro-6-cyclohexylphenol (DNOCHP) mit Basen Salze. Diese Verbindung wird durch Nitrieren von o-Cyclohexylphenol in einer Mischung von Schwefelsäure und Nitriersäure bei Temperaturen von 60–90°C hergestellt. Neuerdings befindet sich eine weitere Dinitrophenolverbindung, das *4,6-Dinitro-o-sec.-butylphenol* (DNOSBP),



in Form des Triäthanolaminsalzes als Insektizid und Fungizid im Handel. Da diese Dinitroverbindungen freie Phenolgruppen aufweisen, die sich als Pseudosäuren verhalten, wirken sie oft stark phytotoxisch. Dinitro-o-kresol, Dinitro-o-sec.-butylphenol sowie Dinitro-o-sec.-amylphenol (DNOSAP) werden deshalb in der Schädlingsbekämpfung in Form ihrer Natriumsalze auch als Unkrautmittel angewendet. Bedeutend weniger toxisch für Pflanzen sind jedoch das Triäthanolaminsalz und das Dicyclohexylaminsalz. Ein 20-prozentiges Spritzpulver auf der Grundlage des Dicyclohexylaminsalzes des 2,4-Dinitro-6-cyclohexylphenols wurde früher in der Praxis unter der Bezeichnung «DN-111» zur Bekämpfung der Spinnmilben benützt (Cutright und Sutton[1]).

Was den Wirkungsmechanismus anbetrifft, so behaupten Stellwaag und Staudenmayer[2], dass Dinitro-o-kresol auf dem Wege über die lipoidhaltige Exocuticula und die Chitinschicht durch das Insekteninteguments einzudringen vermag und die darunterliegenden Zellen durch Eiweissfällung zerstört.

Nach Bennett, Kearns, Martin und Wain[3] soll die ovizide Wirkung des DNC darauf beruhen, dass es *in vivo* zum Monoaminoderivat, 2-Amino-4-nitro-6-methylphenol, reduziert wird, das in Redoxsysteme störend eingreift. Über die biochemische Wirkung der Dinitrophenole führen Goble und Patton[4] aus, dass bei Verfütterung von Dinitro-o-kresol-Natrium und 2,4-Dinitro-6-cyclohexylphenol-Natrium an Honigbienen die Sauerstoffaufnahme stark anstieg. Ähnliche Befunde erhoben Bodine und Boell[5] an Heuschreckenembryonen.

Die Dinitrophenole werden als Kontakt- und Frassgifte sowie als Ovizide angewendet; sie besitzen jedoch den Nachteil, dass sie stark giftig sind und Haut und Schutzkleider gelb färben. Die akute orale $D.l._{50}$ von Dinitro-o-kresol beträgt bei Ratten 26 mg/kg, diejenige von DNOCHP liegt zwischen 30 und 180 mg/kg.

Organische Thiocyanate

Schädlingsbekämpfungsmittel auf Grundlage von Thiocyansäureestern sind 1925 von der Schering AG. zum Patent angemeldet worden (DRP. 520330). Der IG. Farbenindustrie wurden auf Grund einer Anmeldung von 1928 (DRP. 501135) aromatische Verbindungen mit mehr als einem Thiocyanrest im Molekül als Insektenbekämpfungsmittel geschützt. Das Hauptverdienst um die Einführung der organischen Thiocyanate als Insektizide kommt jedoch Murphy und Peet[6] zu, die bei ihren Untersuchungen über die insektiziden Eigenschaften verschiedener organischer

[1] J. F. Kagy und C. H. Richardson, J. Econ. Ent. *29*, 52 (1936).
[2] R. L. Wain, Ann. Appl. Biol. *29*, 301 (1942).
[1] C. R. Cutright und R. Sutton, J. Econ. Ent. *40*, 557 (1947).
[2] F. Stellwaag und Th. Staudenmayer, Anz. Schädlingsk. *16*, 37 (1940).
[3] S. H. Bennett, H. G. H. Kearns, H. Martin und R. L. Wain, Ann. Appl. Biol. *33*, 396 (1946).
[4] G. Goble und R. Patton, J. Econ. Ent. *39*, 177 (1946).
[5] J. Bodine und E. Boell, Proc. Soc. Biol. Med. *35*, 504 (1936).
[6] D. Murphy und C. Peet, J. Econ. Ent. *25*, 123 (1932).

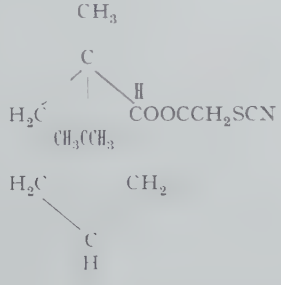
Verbindungen die Gruppe $-S-C\equiv N$ am wirksamsten fanden (USP. 1808893), in ihrer ersten Publikation jedoch die genaue Struktur der getesteten Verbindungen nicht bekanntgeben, sondern lediglich anführen, dass ein aliphatischer Thiocyansäureester eine sehr gute Wirkung gegen *Aphis rumicis* zeigte. Erst in einer späteren Arbeit gibt MURPHY[1] an, dass es sich bei dieser Wirksubstanz um den β-Butoxy-β'-thiocyanodiäthyläther, $C_4H_9-O-C_2H_4-O-C_2H_4-S-C\equiv N$, handelt. Insektizide auf dieser Grundlage kamen in der Folge unter dem Namen «Lethane» in den Handel. Seither sind Tausende von organischen Thiocyanaten dargestellt und auf ihre insektiziden Eigenschaften getestet worden, doch haben ausser der bereits erwähnten nur folgende Verbindungen praktische Bedeutung erlangt:

β,β'-Dithiocyanodiäthyläther,
$N\equiv C-S-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-S-C\equiv N$;

Thiocyanoäthyl-laureat, $C_{11}H_{23}-C(=O)-O-C_2H_4-S-C\equiv N$;

Butylcarbitol-β-thiocyanoacetat,
$C_4H_9-O-C_2H_4-O-C_2H_4-O-C(=O)-CH_2-S-C\equiv N$

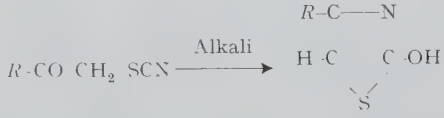
sowie Isobornyl-thiocyanoacetat



Eine Mischung von 80% Isobornyl-thiocyanoacetat und 20% verwandten Verbindungen, wie zum Beispiel Bornylthiocyanoacetat und Fenchyl-thiocyanoacetat, ist unter dem Namen «Thanite» im Handel.

Wie bei den meisten andern Kontaktinsektiziden ist auch bei den organischen Thiocyanaten die kontaktinsektizide Wirkung an die Cuticulapermeabilität gebunden, für welche gewöhnlich der Ausdruck «Lipoidlöslichkeit» gebraucht wird. Bei den Thiocyanaten und den Thiocyanoacetaten scheint die Lipoidlöslichkeit vom Kohlenwasserstoffradikal *R* in den allgemeinen Formeln *R*-SCN und *R*-$OCOCH_2$-SCN abzuhängen. Es zeigte sich, dass bei homologen Reihen von Verbindungen, die diesem allgemeinen Typus angehören, die Wirksamkeit bei Verlängerung der Kette ansteigt und ein Maximum erreicht, jenseits welchem bei weiterer Verlängerung der Kette die Wirkung wieder abnimmt. Bei den Alkylthiocyanaten ist dieses Maximum bei 12 C-Atomen, während bei der Alkylthiocyanoacetatreihe dieses Maximum bei 6 C-Atomen erreicht wird (BOUSQUET *et al.*[1]; GROVE und BOVINGDON[2]). So fanden BOUSQUET *et al.* n-Dodecyl-(n-lauryl)-thiocyanat, $CH_3-(CH_2)_{10}-CH_2-SCN$, am wirksamsten von allen untersuchten homologen Verbindungen. HARTZELL und WILCOXON[3] untersuchten andere organische Thiocyanate, speziell aromatische Derivate, und konnten zeigen, dass der 3-Thiocyanopropylphenyläther, $NCS-CH_2-CH_2-CH_2-O-C_6H_5$, gegen *Aphis rumicis* stark wirksam und dem entsprechenden Halogenderivat überlegen ist. Später fanden sie, dass Trimethylendithiocyanat, $NCS-CH_2-CH_2-CH_2-SCN$, gegen *Aphis rumicis* nicht nur wirksamer ist und auch noch gegen verschiedene andere Insekten wirkt, sondern dass es auch bedeutend weniger phytotoxisch ist als das entsprechende Propylphenyläther-Derivat.

Zum Problem des Wirkungsmechanismus der Thiocyanate steuerten GROVE und BOVINGTON[4] einen interessanten Beitrag bei, indem sie die Frage aufwarfen, ob der Knockdown-Effekt der Thiocyanoacetate und Thiocyanoketone nicht im Sinne eines Verdrängungsmechanismus durch eine Wirkung auf ein Fermentsystem, das eine besondere Affinität für die $-COCH_2SCN$-Gruppe besitzt, erklärt werden könnte. Die beiden Autoren wiesen darauf hin, dass die Thiocyanoketone leicht in isomere 2-Oxythiazole umgewandelt werden können, die ihrerseits eine Strukturverwandtschaft mit dem Thiazolanteil des Thiamins (Vitamin B_1) besitzen.



Zwei von GROVE und BOVINGTON dargestellte Oxythiazole wiesen jedoch keine insektizide Wirkung auf, so dass diese Hypothese fragwürdig zu sein scheint.

Im allgemeinen weisen Verbindungen, die das Thiocyanatradikal, $-SCN$, im Molekül besitzen, einen unangenehmen Geruch auf, weshalb diese Verbindungen nur unter bestimmten Voraussetzungen für Haushaltsprays in Frage kommen können. Thiocyanoacetate mit der Gruppe $-OCOCH_2SCN$ riechen weniger unangenehm. β-Butoxy-β'-thiocyanodiäthyläther, Thiocyanoäthyllaureat und Isobornylthiocyanoacetat werden als sogenannte Fliegen- und Cattle sprays (zur Bekämpfung von Ektoparasiten an Vieh) verwendet. Alle diese Substanzen weisen eine gute Initialwirkung auf und sind für den Warmblüterorganismus wenig giftig (orale $D.l._{50}$ von β-Butoxy-β'-thiocyanodiäthyläther

[1] D. MURPHY, J. Econ. Ent. *29*, 606 (1936).

[1] E. BOUSQUET, P. SALZBERG und H. DIETZ, Ind. Eng. Chem. *27*, 1342 (1935).

[2] J. GROVE und H. BOVINGDON, Ann. Appl. Biol. *34*, 113 (1947).

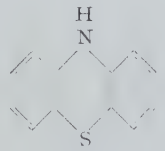
[3] A. HARTZELL und F. WILCOXON, Contrib. Boyce Thompson Inst. *6*, 269 (1934); *7*, 29 (1935).

[4] J. F. GROVE und H. BOVINGTON, Ann. Appl. Biol. *34*, 113 (1947).

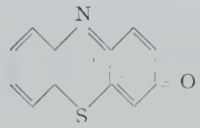
an der Ratte etwa 250 mg/kg), konnten sich jedoch in der Praxis wegen ihres unangenehmen Geruchs und ihrer mangelnden Dauerwirkung nicht durchsetzen.

Phenothiazin

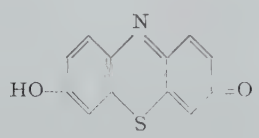
Unter den Tausenden von Substanzen, die vor dem Zweiten Weltkrieg als Ersatzstoffe für die Arsenmittel geprüft wurden, spielte nur *Phenothiazin* (Thiodiphenylamin) eine Zeitlang eine gewisse, wenn auch unbedeutende Rolle in der Praxis.



Phenothiazin ist ein hellgelbes, kristallines Pulver, das bei 185°C schmilzt. Hergestellt wird das Phenothiazin durch Erhitzen von Diphenylamin und Schwefel auf 180° unter Benützung von Jod als Katalysator. An der Luft und im Licht wird Phenothiazin zu Phenothiazon,



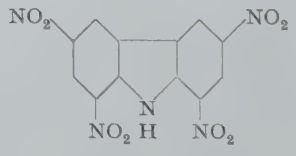
das heisst zum 2-Keto-Derivat, und zu Thionol,



der 2-Keto-, 8-oxy-Verbindung, oxydiert, wobei die insektizide Wirkung fast ganz verlorengeht. Aus diesem Grunde sind Spritzbeläge aus Phenothiazin nicht witterungsbeständig. Durch oxydationsverhindernde Mittel, wie zum Beispiel Hydrochinon, kann zwar die Oxydation von Phenothiazinbelägen an der Luft und im Licht weitgehend verhindert werden, doch war diesen Bemühungen in der Praxis kein Erfolg beschieden. Das Phenothiazin wurde zum erstenmal 1883 von Bernthsen[1] dargestellt. Als Insektizid ist es erstmals in den Jahren 1934/35 von Campbell *et al.*[2] und von Howard *et al.*[3] gegen Moskitolarven und gegen *Epilachna corrupta* geprüft worden, wobei es vor allem als Moskitolarvizid eine sehr gute Wirksamkeit zeigte. Von 1937 an mehren sich die Publikationen über Versuche mit Phenothiazin, wobei sich allerdings über seine insektizide Wirkung, vor allem gegen die Obstmade, ganz widersprechende Angaben in der amerikanischen Literatur vorfinden. In der Schweiz hat Wiesmann[4] in Wädenswil umfangreiche Labor- und Freilandversuche mit Phenothiazin gegen wichtige Obstbauschädlinge angestellt. Im Kleinversuch gegen Frostspanner, Knospenwickler und Gespinstmottenraupen frisch verspritzt, erzielte Phenothiazin eine 100%ige Mortalität; ein 7 Tage den Atmosphärilien ausgesetzter Spritzbelag ergab jedoch eine völlig ungenügende Wirkung. Wiesmann schloss aus seinen Versuchen, dass das Phenothiazin unter europäischen Verhältnissen im Obstbau als Arsenersatz nicht in Frage kommt. Phenothiazin ist der Grundkörper der Thiazinfarbstoffe, zu denen Methylenblau gehört. Genau wie Methylenblau bilden die Oxydationsprodukte, Phenothiazon und Thionol, Oxydoreduktionssysteme mit ihren entsprechenden Leukoderivaten. Nach Zukel[1] soll die biochemische Wirkung des Phenothiazins im Insekt auf derartigen Oxydoreduktionsvorgängen beruhen. So konnte dieser Autor mit Hilfe kolorimetrischer Analysenmethoden nachweisen, dass Phenothiazin im Mitteldarm des Insekts in eine Leukothionolform (conjugate) umgewandelt wird, die ihrerseits das in vielen Insekten enthaltene Atmungsferment Cytochromoxydase blockiert. Als Insektizid besitzt Phenothiazin heute keine Bedeutung mehr, hingegen findet es in der Veterinärmedizin dank seinem günstigen chemotherapeutischen Index als Anthelminticum weiteste Anwendung. Lehman[2] gibt für Phenothiazin eine $D.l._{50}$ von 5000 mg/kg an der Ratte an (peroral).

Tetranitrocarbazol

Nach jahrelangen erfolglosen Bemühungen wurde in Deutschland ein erster Teilerfolg auf der Suche nach synthetischen Arsenersatzstoffen erzielt, als das unter dem Namen «*Nirosan*» bekanntgewordene 1,3,6,8-Tetranitrocarbazol,



das 1938 in den Forschungslaboratorien von Höchst entwickelt worden war, in den biologischen Versuchen eine so gute Wirkung gegen den Heu- und Sauerwurm zeigte, dass am 26. Februar 1942 durch Verordnung die Anwendung arsenhaltiger Spritz- und Stäubemittel zur Schädlingsbekämpfung im deutschen Weinbau verboten werden konnte (Pfaff[3]; Trappmann[4]).

Eine Weiterentwicklung von «Nirosan» stellt das «*Nirosit*» dar, ein Nitrochlorcarbazol, das ein grösseres Wirkungsspektrum als das «Nirosan» besitzt und nicht

[1] A. Bernthsen, Ber. dtsch. chem. Ges. *16*, 2896 (1883).
[2] F. Campbell, W. Sullivan, L. Smith und H. Haller, J. Econ. Ent. *27*, 1176 (1934).
[3] N. Howard, L. Brannon und H. Mason, J. Econ. Ent. *28*, 444 (1935).
[4] R. Wiesmann, Landwirtschaftl. J. Schweiz *55*, 657 (1941).

[1] W. Zukel, J. Econ. Ent. *37*, 796 (1944).
[2] A. J. Lehman, Ass. Food. Drug Officials US. *15*, 122 (1951).
[3] K. Pfaff, Reichsamt für Wirtschaftsausbau, Chemische Berichte, Dezember 1942 (F. Ebel, Berlin 1942), S. 1183.
[4] W. Trappmann, Z. Pflanzenkrankh. Pflanzenschutz *55*, 35 (1948).

nur ausschliesslich als Frassmittel, wie das «Nirosan», wirkt, sondern auch eine deutliche kontaktinsektizide Wirkung aufweist. Dabei ist «Nirosit» für den Warmblüter ebenso ungiftig wie «Nirosan». Die beiden Präparate «Nirosan» und «Nirosit» wurden auch in der Schweiz von WIESMANN[1] in Wädenswil sehr eingehend gegen die Traubenwickler bzw. gegen wichtige Obstbauschädlinge geprüft. Auf Grund der guten Resultate, die WIESMANN mit «Nirosan» gegen die Traubenwickler erhielt, fand dieses Produkt auch im schweizerischen Weinbau Eingang, wurde jedoch später durch die DDT-Insektizide verdrängt.

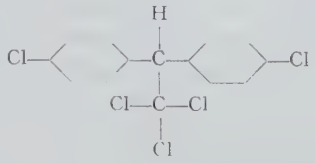
Selbstverständlich wurde das Tetranitrocarbazol-Molekül in den Laboratorien von Höchst nach allen Seiten hin abgewandelt, in der Hoffnung, erstens einmal gewisse Gesetzmässigkeiten zwischen chemischer Konstitution und insektizider Wirkung ableiten zu können und zweitens auf diesem Wege zu noch wirksameren Insektiziden zu kommen. Wie PFAFF[2] ausführt, blieben jedoch alle diese Bemühungen erfolglos.

Zusammenfassend können wir über die bisher behandelten Insektizide die Aussage machen, dass sich darunter kein Produkt befindet, das die Anforderungen erfüllt, die an ein «ideales», das heisst an ein vielseitig verwendbares Insektizid gestellt werden müssen und die etwa folgendermassen charakterisiert werden können (modifiziert nach PFAFF[2] und MÜLLER[3]): 1. breites Wirkungsspektrum; 2. lange Dauerwirkung, das heisst chemische Stabilität; 3. keine oder geringe Toxizität gegenüber Warmblütern und Pflanzen; 4. keine Reizwirkung und kein oder nur ein schwacher, jedenfalls nicht unangenehmer Geruch; 5. keine oder möglichst geringe «Rückstandswirkung», womit gemeint ist, dass auf den behandelten Pflanzen und den daraus hergestellten Nahrungsmitteln keine oder höchstens geringe Spuren des Insektizids vorhanden sein dürfen; 6. niedriger Preis = ökonomische Anwendung.

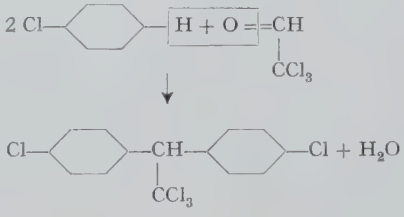
Wie wir gesehen haben, vereinigt keines der besprochenen Insektizide alle diese Eigenschaften in sich. So sind entweder jene Insektizide hochtoxisch für den Warmblüter, wie Nikotin und Dinitro-o-kresol, oder sie sind chemisch instabil, wie Phenothiazin und die Naturprodukte bzw. Insektizide pflanzlichen Ursprungs (Rotenon und Pyrethrum), oder aber sie wirken nur spezifisch gegen bestimmte Schädlinge, weisen also nur ein enges Wirkungsspektrum auf, wie die meisten von ihnen.

Chlorierte Kohlenwasserstoffe

Die vorhin aufgezählten Anforderungen erfüllte erst Dichlordiphenyltrichloräthan, dessen insektizide Eigenschaften von PAUL MÜLLER im Herbst 1939 in den Laboratorien der J. R. Geigy AG. im Rahmen von Forschungsarbeiten über synthetische Insektizide aufgefunden worden sind. Nachdem im Verlaufe dieser Arbeiten Hunderte von Substanzen dargestellt und als wirkungslos erkannt worden waren, wurde Diphenyltrichloräthan synthetisiert, das bei der Prüfung eine gewisse Kontaktwirkung zeigte. Bei der Weiterbearbeitung dieser Körperklasse wurde durch Kondensation von Chloral mit Chlorbenzol das *4,4-Dichlordiphenyltrichloräthan* von untenstehender Konstitition erhalten, eine Substanz, die alle bisher dargestellten Verbindungen an Wirksamkeit überragte (SP.226180).



Es sei dabei erwähnt, dass diese Substanz bereits 1873 von dem österreichischen Chemiestudenten OTHMAR ZEIDLER[1] in seiner Inaugural-Dissertation beschrieben worden war, ohne dass ZEIDLER geahnt hätte, welch wertvollen Stoff er synthetisiert hatte. ZEIDLER stellte die Verbindung aus Chlorbenzol und wasserfreiem Chloral mit Schwefelsäure als Kondensationsmittel unter gelindem Erwärmen dar, wobei die Umsetzung nach folgender Gleichung verläuft:



Diese Darstellungsmethode ist natürlich keineswegs rationell; insbesondere ist das Erwärmen der Bildung von p,p'-Dichlordiphenyltrichloräthan nicht förderlich. MÜLLER hat erstmals 1941 Dichlordiphenyltrichloräthan unter Kühlung aus Chloralhydrat und Chlorbenzol in Oleum dargestellt und damit eine rationelle Methode zur Herstellung der technischen Verbindung gefunden. In der Literatur sind in der Folge eine ganze Reihe von Darstellungsmethoden beschrieben worden, doch kann im Rahmen dieser Arbeit nicht näher darauf eingetreten werden. Erwähnt sei bloss, dass die Wahl des Kondensationsmittels und der Kondensationsbedingungen für die Ausbeute und die Qualität eine ausschlaggebende Rolle spielt. Grosstechnisch wird heute der eine Grundstoff, das Chloral, von 95%igem Alkohol ausgehend in einem einzigen direkten Fabrikationsgang hergestellt, womit die Basis für ein billiges

[1] R. WIESMANN, Schweiz. Z. Obst- und Weinbau *51*, 155 (1942).
[2] K. PFAFF, Reichsamt für Wirtschaftsausbau, Chemische Berichte, Dezember 1942 (F. Ebel, Berlin 1942), S. 1183.
[3] P. MÜLLER, *Dichlordiphenyltrichloräthan und neuere Insektizide*, Nobel-Vortrag, Stockholm 1948.

[1] O. ZEIDLER, *Kenntnis der Verbindungen zwischen Aldehyden und aromatischen Kohlenwasserstoffen*, Dissertation (Wien 1873).

technisches Dichlordiphenyltrichloräthan geschaffen werden konnte.

Die technische Wirksubstanz ist nicht die reine chemische Verbindung p,p'-Dichlordiphenyltrichloräthan vom Schmelzpunkt 109°C, welcher die insektizide Wirkung hauptsächlich zukommt, sondern ein Gemisch dieser Substanz mit Isomeren und anderen Nebenprodukten.

Die ungefähre Zusammensetzung der technischen DDT-Wirksubstanz ist die folgende:

	%
p,p'-Dichlordiphenyltrichloräthan	63–77
o,p'-Dichlordiphenyltrichloräthan	15–21
o,o'-Dichlordiphenyltrichloräthan (Schätzung)	0,5–1
p,p'-Dichlordiphenyldichloräthan	0,3–4
o,p'-Dichlordiphenyldichloräthan	0,04
1-o-Chlorphenyläthyl-2-trichlor-p-chlorbenzol-sulfonat	0,1–1,9
2-Trichlor-1-p-chlorphenyläthanol	0,2
Bis-(p-chlorphenyl)-sulfon	0,03–0,6
α-Chlor-α-p-chlorphenylacetamid	0,01
α-Chlor-α-o-chlorphenylacetamid	0,007
Chlorbenzol	0,3
p-Dichlorbenzol	0,1
2-(p-Chlorphenyl)-1,1,1,2-tetrachlor-äthan	anwesend
Natrium-p-chlorbenzolsulfonat	0,02
Ammonium-p-chlorbenzolsulfonat	0,01
Anorganisches	0,01–0,1
Nicht identifiziert und Verluste	5,1–19,4

(Diese Zahlen sind einer Publikation von Haller *et al.*[1] entnommen, in der die Analysenresultate von 4 Mustern Dichlordiphenyltrichloräthan angegeben sind. Der Gehalt an o,o'-Dichlordiphenyltrichloräthan beruht auf einer Schätzung von Gätzi und Stammbach[2], die sich besonders eingehend mit den Nebenprodukten der Wirksubstanzfabrikation beschäftigten und die technische Wirksubstanz auf verschiedene Isomere untersuchten.)

Technisches Dichlordiphenyltrichloräthan fällt als weisses bis cremefarbenes amorphes Pulver an, das dank seiner oben erwähnten Nebenprodukte einen grossen Schmelzpunktsbereich aufweist, so dass zur Charakterisierung der Qualität der Ware heute der Erstarrungspunkt (setting point) angegeben wird. Es ist heute vorgeschrieben, dass technische Wirksubstanz einen Erstarrungspunkt von mindestens 89°C aufweist, was einem p,p'-Gehalt von 74–75% entspricht.

Reines p,p'-Dichlordiphenyltrichloräthan, wie es für biologische und pharmakologische Untersuchungen Verwendung findet, wird durch Umkristallisieren aus Äthylalkohol erhalten und besteht aus weissen, nadelförmigen Kristallen, die bei 109°C schmelzen. Es zeigt in den verschiedenen Lösungsmitteln nachstehende Löslichkeiten (in Gramm je 100 cm³ Lösungsmittel bei 27°C).

Wasser	0,00001
Xylol	60
Tetrachlorkohlenstoff	47
Cyclohexanon	100
Äthylacetat	68
Äthylendichlorid	60
Dioxan	100
o-Dichlorbenzol	68
rohes Kerosen	8
gereinigtes Kerosen	4
methyliertes Naphthalin	40–60
Mineralöl	5
Dichlordifluormethan	2
Dibutylphthalat	33
Aceton	50

Die Löslichkeit in Wasser ist also äusserst gering[1]; ja die DDT-Wirksubstanz soll nach Brown[2] die am wenigsten wasserlösliche Verbindung sein.

Auf weitere Einzelheiten physikalischer und chemischer Natur kann hier nicht eingegangen werden. Erwähnt seien immerhin noch der niedrige Dampfdruck ($1{,}3 \cdot 10^{-7}$ mm Hg bei 20°C), der die geringe Flüchtigkeit der Substanz bedingt, die Stabilität der Verbindung gegenüber normalen Temperaturen sowie ihre Licht- und Oxydationsbeständigkeit. Die Kenntnis dieser physikalisch-chemischen Eigenschaften ist wichtig, denn hierauf beruht die einzigartige Wirksamkeit des Dichlordiphenyltrichloräthans als Insektizid. So ist die ausgesprochene Lipoidlöslichkeit bedeutungsvoll für das Zustandekommen der insektiziden Wirkung, während die Unlöslichkeit in Wasser seine Ungiftigkeit für den Warmblüterorganismus bedingt und der minimale Verlust durch Verdampfen sowie die Licht- und Oxydationsbeständigkeit die lange Dauer der Kontaktwirkung sichern. Hinzu kommt als weiterer wichtiger Faktor die Tatsache, dass es sich beim Dichlordiphenyltrichloräthan um eine verhältnismässig einfache chemische Verbindung handelt, die synthetisch leicht zugänglich ist und deren grosstechnische Herstellung keine besonderen Schwierigkeiten bietet, was sich natürlich günstig auf den Preis auswirkt. Dies sind die Gründe, weshalb die DDT-Insektizide sich allen bisher in der Schädlingsbekämpfung verwendeten Mitteln organischer und anorganischer Natur als weit überlegen erwiesen und universelle Anwendung gefunden haben und nach Shepard[3] vom US.Department of Agriculture auch heute noch an der Spitze aller Schädlingsbekämpfungsmittel stehen.

Die ungeheuer vielseitigen Anwendungsmöglichkeiten, die sich den DDT-Insektiziden in der Hygiene boten, sind erstmals von Domenjoz[4], Mooser[5] und Rose[6] erkannt worden, während Wiesmann[7], der als erster die DDT-Insektizide im Pflanzenschutz prüfte,

[1] H. L. Haller *et al.*, J. Amer. Chem. Soc. *67*, 1591 (1945).
[2] K. Gätzi und W. Stammbach, Helv. chim. Acta *29*, 563 (1946).

[1] P. Gavaudan und H. Poussel, C. r. *224*, 683 (1947).
[2] A. W. A. Brown, *Insect Control by Chemicals* (John Wiley & Sons, Inc., New York 1951).
[3] H. Shepard, Chem. Eng. News *30*, 3824 (1952).
[4] R. Domenjoz, Schweiz. med. Wschr. *74*, 952 (1944).
[5] H. Mooser, Schweiz. med. Wschr. *74*, 947 (1944).
[6] G. Rose, Acta Tropica *1*, Nr. 3 (1944).
[7] R. Wiesmann, Schweiz. Z. Obst- und Weinbau *51*, 245 (1942).

schon 1942 auf die ungeahnten Verwendungsmöglichkeiten dieser Produkte in der Landwirtschaft hinwies. Die Erfolge, die seither mit den DDT-Insektiziden bei der Bekämpfung gefährlicher krankheitsübertragender Insekten und bedeutender Schädlinge in der Landwirtschaft in aller Welt errungen wurden, sind zu bekannt, als dass hier näher darauf eingegangen werden müsste. Wir werden im Schlusskapitel noch einmal kurz darauf zurückkommen.

Es ist eigentlich selbstverständlich, dass eine Substanz, die wie Dichlordiphenyltrichloräthan eine so grosse Bedeutung in der modernen Zivilisation erlangt und insbesondere in der angewandten Entomologie eine ganz neue Epoche eingeleitet hat, wissenschaftlich ganz intensiv bearbeitet wurde, ja eine der am besten untersuchten Verbindungen geworden ist, wovon die riesige Zahl von Publikationen zeugt, die die Zehntausend überschritten haben dürfte. Im Rahmen dieser Arbeit können wir nicht näher darauf eingehen, sondern möchten im folgenden nur das Problem der Konstitution und insektiziden Wirkung behandeln, dem beim Dichlordiphenyltrichloräthan eine sehr grosse Aufmerksamkeit geschenkt wurde.

Die Frage nach dem Zusammenhang zwischen der chemischen Konstitution und der insektiziden Wirkung haben LÄUGER *et al.*[1] erstmals in einer Publikation angeschnitten und eine Hypothese aufgestellt, nach der die Trichlormethylgruppe als lipoidlösliche Komponente und der Rest des Dichlordiphenyltrichloräthan-Moleküls, das «kondensierte» Chlorbenzolsystem, als toxophore Gruppe aufzufassen wäre.

Im gleichen Jahre publizierten MARTIN und WAIN[2] eine Theorie über den Wirkungsmechanismus des Dichlordiphenyltrichloräthans, die in schroffem Gegensatz zur Hypothese von LÄUGER *et al.*, steht. MARTIN und WAIN machen gerade die Chlorbenzolreste für die Lipoidlöslichkeit des Dichlordiphenyltrichloräthan-Moleküls verantwortlich und schreiben die toxische Wirkung der Trichlormethylgruppe zu. Nach ihrer Meinung wirkt die Trichlormethylgruppe giftig durch ihre Fähigkeit zur hydrolytischen HCl-Abspaltung an den Angriffspunkten im Insekt.

Diese beiden Theorien sind zunächst von BUSVINE[3] und später von DOMENJOZ[4], MÜLLER[5] und PRILL, SYNERHOLM und HARTZELL[6] überprüft worden. BUSVINE untersuchte das HCl-Abspaltungsvermögen von Dichlordiphenyltrichloräthan und verwandten Körpern, wobei die Verbindungen als 0,008molare Lösungen in Methylalkohol mit n/20 KOH bei 18–20°C hydrolysiert wurden. Unter diesen Bedingungen wurde Dichlordiphenyltrichloräthan am raschesten hydrolysiert, während zum Beispiel beim Dimethoxydiphenyltrichloräthan die geringe Hydrolysegeschwindigkeit in keiner Beziehung zu der starken Wirksamkeit dieser Verbindung stand. Bei der Messung der Löslichkeit dieser Verbindungen in Olivenöl und Weissöl erhielt BUSVINE keine Anhaltspunkte dafür, dass die wirksamsten Substanzen auch zugleich die stärkste Lipoidlöslichkeit aufweisen; die geprüften Verbindungen zeigten eher ein umgekehrtes Verhalten. BUSVINE kommt auf Grund seiner Versuche zum Schluss, dass die Theorien von LÄUGER *et al.* und MARTIN und WAIN nicht haltbar sind, sondern dass wahrscheinlich Form und Grösse des Moleküls für die insektizide Wirkung verantwortlich sind.

Unter Bezugnahme auf die verschiedenen Theorien über den Wirkungsmechanismus des Dichlordiphenyltrichloräthans und auf die Arbeit von BUSVINE äussern CAMPBELL und WEST[1] in einer Publikation die Ansicht, dass die Abspaltung von Salzsäure aus der CH–CCl_3-Gruppe nur ein sekundärer Effekt ist, der die fundamentale Änderung in der elektromagnetischen Natur der entsprechenden Gruppe begleitet. Deshalb ist der Effekt der Cl-Atome wahrscheinlich rein sterisch, und die Tatsache, dass die aliphatische CCl_3-Gruppe notwendig ist, um eine maximale Wirkung zu erzielen, scheint zusammen mit den para-ständigen Cl-Atomen in dem Benzolkern für die notwendige sterische Orientierung wichtig zu sein. DOMENJOZ[2] stellte bei der Untersuchung einer grossen Anzahl isomerer und homologer Verbindungen der Diaryl-trichlor-äthangruppe fest, dass die insektizide Wirkung in ihrer Intensität der Lipoidlöslichkeit nicht parallel verläuft und dass die Fähigkeit zur Abspaltung von HCl bei einigen Vertretern dieser Verbindungsgruppe zwar der Stärke der insektiziden Wirkung entspricht, jedoch die Wirksamkeit einer Reihe von Verbindungen nicht erklären kann, deren Fähigkeit zur HCl-Abspaltung beschränkt ist.

MÜLLER[3] erhielt ähnliche Resultate, als er an zahlreichen Abkömmlingen von Dichlordiphenyltrichloräthan nach Beziehungen zwischen Konstitution und insektizider Wirkung suchte, um auf diese Weise zu einer Erklärung des Wirkungsmechanismus des Dichlordiphenyltrichloräthans zu gelangen. Bei der Prüfung der verschiedenen Substanzen an einer grösseren Zahl von Insektenarten zeigte es sich, dass bei diesen Verbindungen im allgemeinen kein Zusammenhang zwischen der insektiziden Wirkung und dem Ausmass der HCl-Abspaltung besteht. Aus diesem Befund zieht MÜLLER den Schluss, dass die biologische Wirkung nicht zu einzelnen Teilen des Moleküls in Beziehung gesetzt werden kann, sondern dass jede chemische

[1] P. LÄUGER, H. MARTIN und P. MÜLLER, Helv. chim. Acta *27*, 842 (1944).

[2] HUBERT MARTIN und R. L. WAIN, Nature *154*, 512 (1944); Ann. Rept. Long Ashton Res. Stn. 121 (1944).

[3] J. R. BUSVINE, Nature *156*, 169 (1945).

[4] R. DOMENJOZ, Arch. int. pharmacodyn. *78*, 128 (1946).

[5] P. MÜLLER, Helv. chim. Acta *29*, 1560 (1946).

[6] E. A. PRILL, M. E. SYNERHOLM und A. HARTZELL, Contrib. Boyce Thompson Inst. *14*, 341 (1946).

[1] G. A. CAMPBELL und T. F. WEST, Chem. Ind. 334 (1945).

[2] R. DOMENJOZ, Helv. chim. Acta *29*, 1317 (1946); Arch. int. pharmacodyn. *78*, 128 (1946).

[3] P. MÜLLER, Helv. chim. Acta *29*, 1560 (1946).

Verbindung ein Individuum darstellt, dessen charakteristische Wirkung nur in seiner Ganzheit erfasst werden kann, wobei das Molekül mehr als die Summe seiner Atome bedeutet.

Prill, Synerholm und Hartzell[1] kommen auf Grund ihrer Arbeiten zur Ansicht, dass es unter den Analogen zu Dichlordiphenyltrichloräthan zu viele Ausnahmen gibt, als dass die insektizide Wirkung ausschliesslich durch die Theorie der Lipoidlöslichkeit oder diejenige der HCl-Abspaltung erklärt werden könnte. Sie betrachten diese beiden Eigenschaften zwar als eine notwendige Bedingung für die Wirksamkeit, erblicken jedoch in der räumlichen Beziehung der verschiedenen Teile des Moleküls zueinander den wichtigsten Faktor für die Wirksamkeit.

Die Theorie von Läuger *et al.*[2] fand eine Stütze durch die Arbeit von Kirkwood und Phillips[3], welche 1,1-Bis-(p-fluorphenyl)-2,2,2-trichloräthan synthetisierten und zeigen konnten, dass diese Verbindung, die eine ähnliche insektizide Wirksamkeit wie Dichlordiphenyltrichloräthan besitzt, bei Verfütterung an Ratten im Nierenfett gespeichert wird. Im Gegensatz dazu wurde jedoch die Verbindung 1,1-Bis-(p-chlorphenyl)-2,2,2-trifluoräthan, die nur eine geringe oder keine insektizide Wirksamkeit aufweist, unter gleichen Versuchsbedingungen nicht im Nierenfett der Ratten gespeichert. Kirkwood und Phillips sehen in diesem Befund den Beweis, dass zwischen der Lipoidaffinität und der insektiziden Wirkung eine Beziehung besteht, was eine Erklärung für den Wirkungsmechanismus des Dichlordiphenyltrichloräthans und verwandter Verbindungen bieten könnte.

Hurst[4] stellte die Theorie auf, dass die insektizide Wirkung des Dichlordiphenyltrichloräthans und verwandter Verbindungen auf einer indirekten Blockierung der Cytochromoxydase und Succinodehydrase des neuromuskulären Systems beruhe, die dadurch zustande kommt, dass das Insektizid von den Phospholipoiden der Zellmembranen aufgenommen und darin gespeichert wird. Hurst legt seiner Hypothese die Annahme zugrunde, dass Chloroform eine auflösende Wirkung auf die Lipoide der Cuticula besitzt, wie dies Wigglesworth[5] beobachtet hat.

In einer grösseren Arbeit über den Wirkungsmechanismus des Dichlordiphenyltrichloräthans beim Insekt und Warmblüter äussern Läuger, Pulver, Montigel, Wiesmann und Wild[6] auf Grund physikalisch-chemischer Überlegungen die Vermutung, dass Dichlordiphenyltrichloräthan eine spezifische Affinität zum Cholesterin besitzt, das bekanntlich ein wichtiger Bestandteil der Zellen, speziell des Nervengewebes, ist und für viele Insekten ein fettlösliches Vitamin darstellt.

Metcalf und Gunther[1] stellten fünf Dithienyltrichloräthane dar und untersuchten ihre insektizide Wirkung im Vergleich zu derjenigen der entsprechenden Diphenyltrichloräthan-Verbindungen, wobei sie gleichzeitig nach der Methode von Müller das Ausmass der HCl-Abspaltung bestimmten. Im Vergleich zu Dichlordiphenyltrichloräthan und seinen Derivaten waren alle dargestellten Dithienyltrichloräthane praktisch wirkungslos, trotzdem sie in alkalischer Lösung ebenso leicht HCl abspalteten wie die entsprechenden Diphenyltrichloräthane, womit die Ansicht von Domenjoz sowie von Müller bestätigt wurde, dass kein Zusammenhang zwischen der insektiziden Wirkung und der Fähigkeit zur HCl-Abspaltung besteht. Interessant ist der Befund, dass 2,2-Bis-(2′-chlorthienyl)-1,1,1-trichloräthan praktisch unwirksam ist, obgleich diese Verbindung mit der DDT-Wirksubstanz isoster ist.

Erlenmeyer, Bitterli und Sorkin[2] stellten über die bekannte p,p′-Dichlor-diphenylessigsäure das p,p′-Dichlor-α,α-diphenylaceton dar und untersuchten die insektizide Wirkung dieser beiden mit Dichlordiphenyltrichloräthan isosteren Verbindungen, um etwas über die Bedeutung der induzierenden Eigenschaften der CCl_3-Gruppe für die Wirkung des Dichlordiphenyltrichloräthans zu erfahren. In diesen Verbindungen kann der CH_3CO- und der HOOC-Gruppe eine induzierende Wirkung auf den Rest des Moleküls zugeschrieben werden, die derjenigen der CCl_3-Gruppe vergleichbar ist. Diese Annahme lässt sich aus der ähnlichen stabilisierenden Wirkung dieser beiden Gruppen auf die Hydratform der dem Chloral entsprechenden Aldehyde ableiten. Weder die p,p′-Dichlordiphenylessigsäure noch das p,p′-Dichlor-α,α-diphenylaceton zeigte bei der Prüfung an drei Insektenarten eine deutliche insektizide Wirkung.

Skerrett, Stringer und Woodcock[3] stellten ebenfalls eine Anzahl mit Dichlordiphenyltrichloräthan isosterer Verbindungen dar, um die Bedeutung, welche einerseits die 3 β-Cl-Atome und andererseits die CCl_3-Gruppe für die insektizide Wirkung besitzen, zu erforschen. Auf Grund ihrer Untersuchungen kommen diese Autoren zur Ansicht, dass die CCl_3-Gruppe kraft ihrer Fähigkeit, Elektronen anzuziehen, eine wesentliche Rolle spielt, während eine HCl-Abspaltung für die insektizide Wirksamkeit nicht erforderlich ist.

Rogers *et al.*[4] synthetisierten aus 1,1-Diphenyl-2,2-dimethylpropanol das 1,1-Diphenyl-2,2-dimethylpro-

[1] E. A. Prill, M. E. Synerholm und A. Hartzell, Contrib. Boyce Thompson Inst. *14*, 341 (1946).

[2] P. Läuger, H. Martin und P. Müller, Helv. chim. Acta *27*, 842 (1944).

[3] S. Kirkwood und P. Phillips, J. Pharm. Exper. Therap. *87*, 375 (1946).

[4] H. Hurst, Agri. Chem. *2*, Nr. 9, 29 (1947).

[5] V. Wigglesworth, J. Exp. Biol. *21*, 97 (1945).

[6] P. Läuger, R. Pulver, C. Montigel, R. Wiesmann, H. Wild, *Mechanism of Intoxication of DDT Insecticides in Insects and Warmblooded Animals* (Geigy Company, Inc., New York 1946).

[1] R. L. Metcalf und F. Gunther, J. Amer. Chem. Soc. *69*, 2579 (1947).

[2] H. Erlenmeyer, P. Bitterli und E. Sorkin, Helv. chim. Acta *31*, 466 (1948).

[3] E. J. Skerrett, A. Stringer und D. Woodcock, Nature *165*, 853 (1950); Biochem. J. *49*, Nr. 2, XXVIII (1951).

[4] E. F. Rogers, H. D. Brown, I. M. Rasmussen und R. E. Heal, J. Amer. Chem. Soc. *75*, 2991 (1953).

pan. Durch Einführung von Cl- und Br-Atomen in den p,p'-Stellungen des Diphenyldimethylpropans wurden Verbindungen mit guter kontaktinsektizider Wirkung erhalten. 1,1-Di-p-tolyl-2,2-dimethylpropan und 1,1-Di-p-anisyl-2,2-dimethylpropan, die aus den entsprechenden Propanolen dargestellt wurden, wiesen ebenfalls eine insektizide Wirkung auf. Diese Verbindungen sind mit Dichlordiphenyltrichloräthan isoster. Auf Grund dieses Befundes stellten ROGERS und Mitarbeiter eine ganze Anzahl ähnlicher Verbindungen dar und testeten sie auf ihre insektizide Wirksamkeit, um Anhaltspunkte über Beziehungen zwischen Struktur und Wirksamkeit zu erhalten. Hierbei erwiesen sich 1,1-Di-p-anisyl-3,3-dimethylbutan und p,p'-Dichlorbenzhydryltrimethylammoniumbromid als unwirksam. Daraus schliessen die Autoren, dass insektizid wirksame Verbindungen vom Typus des Dichlordiphenyltrichloräthans folgende Konstitutionsmerkmale haben müssen: einen Diphenylmethylrest, der in den p,p'-Stellungen mit Halogen, Methoxy oder Methyl substituiert ist und dessen zentrales Kohlenstoffatom mit einer relativ unpolaren Gruppe verbunden ist. Die letztere muss gross genug sein, um die Rotation der Arylkerne zu verhindern. Auf diese Weise entsteht eine flache bzw. dreieckige («trihedral angle») Konfiguration des Diphenylmethylrests, die den Steroiden bezüglich Form und Länge ähnlich ist.

Die Ansicht von LÄUGER *et al.*[1] ‚dass Dichlordiphenyltrichloräthan Molekülverbindungen mit Cholesterin und Desoxycholsäure bildet, stimmt nun sehr gut mit der Vorstellung von einem «dreieckigen» und nahezu ebenen Insektizidmolekül überein.

Nach ROGERS *et al.*[2] bieten solche Molekülverbindungen mit Steroiden eine Erklärungsmöglichkeit für den Transport des Dichlordiphenyltrichloräthans und ähnlicher Substanzen zum Fettgewebe. Die insektizide Wirkung des Dichlordiphenyltrichloräthans und verwandter Verbindungen würde demnach möglicherweise auf einer Kombination mit Steroiden beruhen.

Die Theorie über die Beziehung zwischen der insektiziden Wirkung und der HCl-Abspaltung wurde in neuerer Zeit von verschiedenen Autoren im Zusammenhang mit der Resistenz der Fliegen gegenüber Kontaktinsektiziden auf Grundlage chlorierter Kohlenwasserstoffe wiederum aufgegriffen.

Alle diese Arbeiten über das Problem der chemischen Konstitution und insektiziden Wirkung – so interessante Erkenntnisse sie im einzelnen auch vermittelten – brachten keinen endgültigen Aufschluss über den Wirkungsmechanismus des Dichlordiphenyltrichloräthans im Insektenorganismus. Wir müssen es uns im Rahmen des gestellten Themas leider versagen, näher auf den Wirkungsmechanismus des Dichlordiphenyltrichloräthans einzugehen, der in Anbetracht des grossen praktischen und theoretischen Interesses von zahlreichen Wissenschaftlern in aller Welt sehr eingehend untersucht wurde, worüber in ausgezeichneter Weise zwei monographische Darstellungen orientieren, die eine verfasst von METCALF[1], die andere von WIESMANN[2].

Wenn auch beim Wirkungsmechanismus des Dichlordiphenyltrichloräthans noch verschiedene Fragen einer endgültigen Klärung bedürfen, so gilt dies jedoch nicht von der Toxikologie dieser Substanz. Es ist nicht übertrieben, wenn gesagt wird, dass Dichlordiphenyltrichloräthan bezüglich seiner akuten und chronischen Toxizität eine der am eingehendsten untersuchten synthetisch-organischen Verbindungen ist, wobei die Resultate aller dieser unzähligen Untersuchungen dahin zusammengefasst werden können, dass Dichlordiphenyltrichloräthan, und damit die DDT-Insektizide, sowohl akut wie chronisch – fachgemässe Anwendung und Einhaltung der elementarsten Regeln der Applikationstechnik vorausgesetzt – als für den Menschen ungiftig zu bezeichnen ist. Um einen Vergleich mit andern Schädlingsbekämpfungsmitteln zu ermöglichen, seien noch folgende Toxizitätszahlen angegeben: Die $D.l._{50}$ in mg/kg schwankt je nach dem verwendeten Lösungsmittel bei oraler Verabreichung bei den einzelnen Tierarten um folgende Werte: Mäuse und Ratten 150–250, Katzen und Hunde 150–300, Meerschweinchen und Kaninchen 300–500, Affen über 200, Kühe und Pferde über 300, Schafe und Ziegen ungefähr 1000 und Geflügel über 1300[3].

Analoge zu Dichlordiphenyltrichloräthan sind in sehr grosser Zahl dargestellt worden. Dies ist verständlich, denn eine Verbindung von der Bedeutung des Dichlordiphenyltrichloräthans reizte natürlich zur Darstellung ähnlicher Präparate. Einerseits waren verschiedene Autoren dabei bestrebt, auf diese Weise ähnlich oder womöglich noch besser wirksame Insektizide als Dichlordiphenyltrichloräthan zu finden; andererseits wurden viele Analoge im Hinblick auf die Frage nach dem Zusammenhang zwischen Konstitution und insektizider Wirkung synthetisiert. Von der grossen Zahl der dargestellten Analogen haben als Insektizide nur *Dichlordiphenyldichloräthan*, *Difluordiphenyltrichloräthan* und *Dimethoxydiphenyltrichloräthan* (*Methoxychlor*) praktische Anwendung gefunden.

Dichlor-diphenyl-dichloräthan oder *Tetrachlor-diphenyl-äthan* (abgekürzt *TDE*), wie die Substanz auch bezeichnet wird, wird durch Kondensation von Chlorbenzol mit Dichloracetal oder Dichloracetaldehyd hergestellt

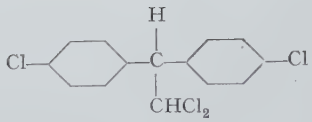
[1] P. LÄUGER, R. PULVER, C. MONTIGEL, R. WIESMANN und H. WILD, *Mechanism of Intoxication of DDT Insecticides in Insects and Warmblooded Animals*, Geigy Company, Inc., New York, N.Y., 1946.

[2] E. F. ROGERS, H. D. BROWN, I. M. RASMUSSEN und R. E. HEAL, J. Amer. Chem. Soc. *75*, 2991 (1953).

[1] R. L. METCALF, *The mode of action of organic insecticides* (National Research Council, Washington 1948).

[2] R. WIESMANN, Ergebn. Hyg. Bakt. Immunitätsforsch. exper. Therap. *26*, 46 (1949).

[3] J. Amer. Med. Ass. *145*, 728 (1951).



und weist ein Cl-Atom weniger auf als Dichlordiphenyltrichloräthan (Forrest, Stephenson und Waters[1]). Das reine p,p'-Isomere besitzt einen Schmelzpunkt von 109–110°C. Das Handelsprodukt «Rhothane» hat einen Erstarrungspunkt von 86°C.

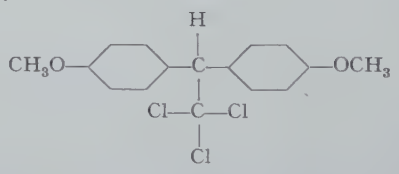
TDE soll eine geringere akute und chronische Toxizität für den Warmblüterorganismus aufweisen als Dichlordiphenyltrichloräthan (Haag, Finnegan, Larson, Dreyfuss, Main und Riese[2]); so gibt Lehman[3] für TDE eine orale D.l.$_{50}$ von 3400 mg/kg an der Ratte an.

Bezüglich der Wirkungsweise gleicht TDE dem Dichlordiphenyltrichloräthan, ist jedoch gegen die meisten Insekten weniger wirksam als die DDT-Wirksubstanz und weist auch lange nicht deren breites Wirkungsspektrum auf, weshalb es auch nur in wenige Applikationsgebiete Eingang gefunden hat. So soll TDE als Moskitolarvizid dem Dichlordiphenyltrichloräthan gleichwertig oder sogar überlegen sein (Deonier und Jones[4]). Auch bei der Bekämpfung der Simulienlarven in Flüssen (*Simulium venustum* und *Prosimulium hirtipes*) erwies sich TDE dem Dichlordiphenyltrichloräthan als überlegen, wobei noch der Vorteil hinzukommt, dass TDE für Fische weniger giftig ist als die DDT-Wirksubstanz (Kindler und Regan[5]; Bohart[6]). Auch zur Ektoparasitenbekämpfung an Vieh, hauptsächlich von Stechfliegen (*Siphona irritans*) und Läusen, wird TDE wegen seiner geringen akuten Toxizität verwendet. Genau wie die andern Insektizide auf Basis chlorierter Kohlenwasserstoffe weist es jedoch den Nachteil auf, dass es im Fettgewebe der behandelten Tiere gespeichert und mit der Milch ausgeschieden wird (Carter, Wells, Radeleff, Smith, Hubanks und Mann[7]; U.S. Dep. of Agriculture[8]; Bushland, Claborn, Beckman, Radeleff und Wells[9]).

Im Pflanzenschutz findet TDE vor allem zur Bekämpfung von Tomatenschädlingen Anwendung, da es gegen den tomato worm (*Protoparce sexta*) besser wirkt als Dichlordiphenyltrichloräthan.

Das Fluoranalogе des Dichlordiphenyltrichloräthans, *Difluor-diphenyl-trichloräthan*, wurde während des letzten Krieges in Deutschland hergestellt und ist zu 60% als Wirksubstanz in dem deutschen Präparat «Gix» enthalten (Report PB 77670, 1948). Das technische Produkt ist eine Flüssigkeit und enthält ungefähr 10% o,p'-Isomeres (Bradlow und Vander Werf[1]). Das reine p,p'-Isomere vom Smp. 45°C besitzt einen höheren Dampfdruck als Dichlordiphenyltrichloräthan, weist deshalb eine bessere Initial-, aber eine viel schlechtere Dauerwirkung auf als die DDT-Wirksubstanz. Über die Toxikologie, den Wirkungsmechanismus von «Gix» und über Versuche mit «Gix» zur Bekämpfung von Fliegen und Mücken orientieren Arbeiten von Piekarski und Holz[2], Bott[3], Schwarz[4] und Mayer und Strenzke[5]. Von der Toxikologie sei erwähnt, dass «Gix» bezüglich der akuten Toxizität ungefähr dem Dichlordiphenyltrichloräthan gleichzusetzen ist, da seine akute orale D.L.$_{50}$ bei Ratten und Mäusen 480 mg/kg beträgt, während es anderseits eine erheblich stärkere chronische Toxizität mit kumulativer Wirkung besitzt. Metcalf[6] untersuchte eingehend die chemischen und insektiziden Eigenschaften des Difluordiphenyltrichloräthans und verwandter Verbindungen und stellte dabei fest, dass Spritzmittelbeläge von Difluordiphenyltrichloräthan ihre Wirksamkeit viel rascher einbüssen als Beläge des weniger flüchtigen Dichlordiphenyltrichloräthans.

Von den Analogen des Dichlordiphenyltrichloräthans hat als Insektizid zweifellos *Methoxychlor* die grösste Bedeutung erlangt, besonders in den USA. Methoxychlor bzw. Dimethoxy-diphenyl-trichloräthan wird aus Anisol und Chloral hergestellt (Stevenson und Waters[7]).



Das reine p,p'-Isomere schmilzt bei 88°C. Der Grund, warum Methoxychlor sich in den USA auf gewissen Applikationsgebieten durchsetzen konnte, ist darin zu sehen, dass es im Gegensatz zu allen andern Insektiziden aus der Gruppe der chlorierten Kohlenwasserstoffe nicht im Fettgewebe des Warmblüterorganismus gespeichert wird und sowohl akut als auch chronisch am harmlosesten von allen Insektiziden aus der vorhin erwähnten Gruppe ist (Hodge, Maynard, Blanchet[8]). Nach Lehman[9] beträgt die D.l.$_{50}$ bei

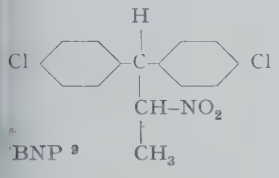
[1] J. Forrest, O. Stephenson und W. Waters, J. Chem. Soc. 333 (1946).
[2] H. B. Haag, J. K. Finnegan, P. S. Larson, M. L. Dreyfuss, R. J. Main, W. Riese, Ind. Med. *17*, 477 (1948).
[3] A. J. Lehman, Ass. Food Drug Officials US. *15*, 122 (1951).
[4] C. C. Deonier und H. A. Jones, Science *103*, 13 (1946).
[5] J. B. Kindler und F. R. Regan, Moskito News *9*, 108 (1949).
[6] R. M. Bohart, J. Econ. Ent. *41*, 834 (1948).
[7] R. H. Carter, R. W. Wells, R. D. Radeleff, C. L. Smith, P. E. Hubanks und H. D. Mann, J. Econ. Ent. *42*, 116 (1949).
[8] U. S. Dep. Agric., Bur. Ent. Plant Quar. E-762 (1948).
[9] R. C. Bushland, H. V. Claborn, H. F. Beckman, R. D. Radeleff und R. W. Wells, J. Econ. Ent. *43*, 649 (1950).

[1] H. Bradlow und C. Vander Werf, J. Amer. Chem. Soc. *69*, 662 (1947).
[2] G. Piekarski und K. Holz, Arch. exper. Path. Pharm. *210*, 71 (1950).
[3] R. Bott, Anz. Schädlingskunde *21*, 91 (1948).
[4] F. Schwarz, Arch. exper. Path. Pharm. *207*, 609 (1949).
[5] K. Mayer und K. Strenzke, Anz. Schädlingskunde *21*, 74 (1948).
[6] R. L. Metcalf, J. Ent. *41*, 416 (1948).
[7] O. Stevenson und W. Waters, J. Chem. Soc. 339, (1946).
[8] H. C. Hodge, E. A. Maynard und H.J. Blanchet, J. Pharm. exper. Therap. *104*, 60 (1952).
[9] A. J. Lehman, Ass. Food Drug Officials US. *15*, 122 (1951).

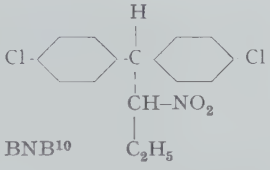
oraler Verabreichung an Ratten 6000 mg/kg. Wahrscheinlich wird Methoxychlor im Organismus so rasch abgebaut, dass es zu gar keiner Speicherung im Fettgewebe kommen kann[1]. Die Bekämpfung gewisser Ektoparasiten an Milch- und Schlachtvieh (*U. S. Dep. of Agriculture*[2]) ist denn auch das wichtigste Anwendungsgebiet von Methoxychlor. So ist es wirksam gegen Stechfliegen, Viehläuse (*Haematopinus eurysternus, Linognathus vituli*), Stall- und Stubenfliegen (Hansens[3]; Barrett[4]), sofern diese nicht insektizidresistent geworden sind. Unwirksam ist Methoxychlor gegen *Sarcoptes scabiei* und Zecken (Krister[5]). Gegen Fliegen, die gegenüber der DDT-Wirksubstanz resistent geworden sind, wirkt Methoxychlor wohl wegen des ähnlichen Wirkungsmechanismus meist nicht (Barber und Schmitt[6]; Moncreiff[7]; Pimentel und Dewey[8]).

Im Pflanzenschutz spielt Methoxychlor nur eine ganz unbedeutende Rolle, da es gegen die meisten wichtigen Schädlinge den DDT-Präparaten und andern Insektiziden weit unterlegen ist.

Die zuerst von Müller synthetisierten, substituierten Diphenylnitroäthane, die am 5. März 1943 zum Patent angemeldet wurden und zu einigen Patenten geführt haben (BP. 589340, Franz. Pat. 902728, US. Pat. 2397802), kamen nie zur praktischen Anwendung. Im Gegensatz dazu erlangten 1,1-Bis-(p-chlorphenyl)-2-nitropropan (BNP) und 1,1-Bis-(p-chlorphenyl)-2-nitrobutan (BNB),



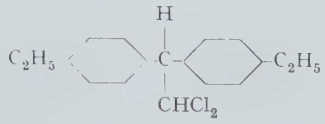
BNP[9]



BNB[10]

die nach dem gleichen Verfahren dargestellt wurden, eine gewisse praktische Bedeutung (Hass[11]). Eine Mischung von 2 Teilen BNB und einem Teil BNP ist unter der Bezeichnung «*Dilan*»[12] im Handel und zeichnet sich durch eine geringe Toxizität für den Warmblüterorganismus aus. Dieses Insektizid weist allerdings nur ein relativ schmales Wirkungsspektrum auf.

Seit wenigen Jahren befindet sich unter der Versuchsnummer «Q–137» eine weitere mit Dichlordiphenyltrichloräthan strukturverwandte Verbindung an verschiedenen amerikanischen landwirtschaftlichen Versuchsanstalten als Insektizid in Prüfung[1]. Bei diesem seit kurzem als «*Perthane*»[2] bezeichneten Insektizid handelt es sich um das 1,1-Bis-(p-äthylphenyl)-2,2-dichloräthan von folgender Struktur:



Das Produkt soll nach Angaben der Herstellerfirma für Warmblüter nur wenig toxisch sein. Die akute orale $D.l._{50}$ für Ratten wird mit 8170 ± 500 mg/kg, die entsprechende Dosis für Mäuse mit 9340 ± 120 mg/kg angegeben. In zweijährigen Fütterungsversuchen ertrugen Ratten Mengen von bis zu 5000 ppm Perthane im Futter ohne Schaden[2]. Über die insektizide Wirksamkeit und das Wirkungsspektrum von Q–137 finden sich bis heute erst vereinzelte Angaben in der einschlägigen Literatur, so dass noch kein Urteil über den Wert dieses Produktes möglich ist.

Bald nachdem die DDT-Insektizide die Schädlingsbekämpfung in der Hygiene und in der Landwirtschaft in revolutionärer Weise umgestaltet hatten, wurden in rascher Folge weitere synthetische Insektizide auf Grundlage chlorierter Kohlenwasserstoffe entwickelt. Bedingt einmal durch die ungeheure Bedeutung, welche die Schädlingsbekämpfung während des Zweiten Weltkrieges erhielt, und dann – damit im Zusammenhang stehend – durch das Ausscheiden wichtiger angestammter Anbauländer für Pyrethrum und Rotenon, das für verschiedene kriegführende Mächte sehr einschneidend war, nicht zuletzt aber durch die grossartigen Erfolge, die mit den DDT-Insektiziden bei der Bekämpfung gefährlicher Kriegsseuchen errungen wurden, nahm die Forschung auf dem Schädlingsbekämpfungsgebiet einen mächtigen, nie zuvor erlebten Aufschwung.

Eines dieser neueren Insektizide, das heute neben den DDT-Produkten und Phosphorsäureestern einen wichtigen Platz in der Schädlingsbekämpfung einnimmt, ist das *Hexachlorcyclohexan* oder *HCH*, wie es abgekürzt bezeichnet wird. Nach Haller und Bowen[3] wurden die insektiziden Eigenschaften von Hexachlorcyclohexan ungefähr gleichzeitig durch Dupire und Raucourt in Frankreich und durch Slade und Mitarbeiter in den Laboratorien der Imperial Chemical Industries in England in den Jahren 1940–1942 entdeckt, zu einem Zeitpunkt, wo infolge der Kriegsereignisse kein Erfahrungsaustausch möglich war, weshalb die beiden Arbeitsgruppen keine Kenntnis von den gegenseitigen Resultaten hatten. Die erste Publikation über die insektiziden Eigenschaften von Hexachlor-

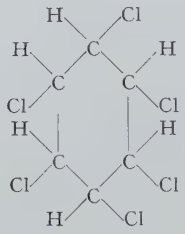
[1] J. Amer. Med. Ass. *145*, 735 (1952).
[2] U. S. Dep. Agric., Bur. Ent. Plant Quar. E–762 (1948).
[3] E. J. Hansens, J. Econ. Ent. *43*, 852 (1950).
[4] W. L. Barrett, J. Econ. Ent. *45*, 90 (1952).
[5] C. J. Krister, Agri. Chem. *6*, Nr. 7, 39 (1951).
[6] G. W. Barber und J. B. Schmitt, J. Econ. Ent. *42*, 287 (1949).
[7] R. W. Moncreiff, Chem. Age *62*, 916 (1949); *63*, 11 (1950).
[8] D. Pimentel und J. E. Dewey, J. Econ. Ent. *43*, 105 (1950).
[9] CS–645 A.
[10] CS–674 A.
[11] H. B. Hass, 115th Meeting American Chemical Society, Abstracts of Papers 40 L (1949).
[12] CS–708 der Commercial Solvents Corporation, New York, USA.

[1] R. W. Dean, J. Econ. Ent. *44*, 147 (1951). – C. W. Rutschky, J. Econ. Ent. *44*, 567 (1951).
[2] Agri. Chem. *8*, Nr. 6, 47 (1953).
[3] H. L. Haller und C. V. Bowen, Agri. Chem. *2*, Nr. 1, 15 (1947).

cyclohexan stammt von Dupire und Raucourt aus dem Jahre 1943[1]. Slade konnte seine Resultate aus Gründen der kriegsbedingten Geheimhaltung erst 1945 publizieren[2].

Hexachlorcyclohexan wurde zum erstenmal von Michael Faraday 1825 dargestellt. Van der Linden konnte als erster 1912 die Anwesenheit von 4 Isomeren nachweisen. Dass die insektizide Wirkung hauptsächlich dem γ-Isomeren zukommt, scheint in den Laboratorien der ICI entdeckt worden zu sein.

Hexachlorcyclohexan, $C_6H_6Cl_6$ (in den ersten Publikationen daher oft auch als «666» bezeichnet), wird durch Chlorierung von Benzol in Gegenwart von Sonnenlicht bzw. UV-Licht dargestellt. Seine Struktur kann folgendermassen angegeben werden:



Das Rohprodukt bzw. die technische Ware ist je nach Reinheit eine weisse bis bräunliche, halbkristalline Substanz mit einem charakteristischen Schimmelgeruch, die bei etwa 65°C schmilzt. Das technische Hexachlorcyclohexan besteht zu 10–18% aus dem aktiven γ-Isomeren (Smp. 112°C) sowie aus mindestens 4 weiteren Stereoisomeren, nämlich 55–70% α-Isomeres (Smp. 157°C), 5–14% β-Isomeres (Smp. 309°C), 6–8% δ-Isomeres (Smp. 138°C) und 3–4% ε-Isomeres (Smp. 219°C). Ferner sind noch bis zu 4% Heptachlorcyclohexan und Spuren von Octachlorcyclohexan im Rohprodukt enthalten. Von den 16 möglichen Stereoisomeren sind nur 6 bekannt (van Vloten, Kruissink, Strijk und Bijvoet[3]). Eine erste Trennung der Isomeren führte Van der Linden durch. Slade verwendete als Trennungsmittel Methylalkohol, in dem das γ- und δ-Isomere löslich sind. Beim Einengen dieser Methanollösung kristallisiert das γ-Isomere zuerst aus und kann durch Lösen und Umkristallisieren aus Chloroform gewonnen werden.

Die Isomeren des Hexachlorcyclohexans weisen eine ziemlich starke Flüchtigkeit auf, wie die folgenden von Slade*[2] und Balson+[4] bestimmten Dampfdruckwerte zeigen:

Dampfdruck, mm Hg bei 40°C*	Alpha 0,06	Beta 0,17	
Gamma 0,14	Delta 0,09	Epsilon —	
Dampfdruck, mm Hg bei 20°C*	Alpha 0,02	Beta 0,005	
Gamma 0,03	Delta 0,02	Epsilon —	
Dampfdruck, mm Hg bei 20°C+	Alpha $2{,}5\cdot10^{-5}$	Beta $2{,}8\cdot10^{-7}$	
Gamma $9{,}4\cdot10^{-6}$	Delta $1{,}7\cdot10^{-5}$	Epsilon —	

Die Flüchtigkeit des Hexachlorcyclohexans bedingt seine ausgesprochene Gaswirkung auf die Insekten, ist jedoch anderseits der Grund, warum Insektizidbeläge auf Grundlage von Hexachlorcyclohexan meist nur eine kurze Wirkungsdauer aufweisen. Die Isomeren des Hexachlorcyclohexans unterscheiden sich stark in ihrer Löslichkeit; in organischen Lösungsmitteln sind sie in folgender Reihenfolge löslich: $\delta > \gamma > \alpha > \beta$. Gegenüber Lichteinwirkung sind die Isomeren des Hexachlorcyclohexans unter atmosphärischen Bedingungen stabil. In Gegenwart von alkoholischem Alkali spalten das α-, γ-, δ- und ε-Isomere leicht 3 Mol HCl per Mol ab und gehen in 1,2,4-Trichlorbenzol über, wobei noch kleinere Mengen 1,2,3- und 1,3,5-Trichlorbenzol gebildet werden (Cristol[1]; Kauer, Du Vall und Alquist[2]; Gunther und Blinn[3]). Das α-Isomere ist sehr oxydationsbeständig und kann auf hohe Temperaturen erhitzt oder aus heisser Nitriersäure umkristallisiert werden, ohne dass es sich merklich zersetzt.

Technisches Hexachlorcyclohexan und die daraus hergestellten Insektizide weisen den grossen Nachteil auf, dass ihnen ein penetranter Schimmelgeruch anhaftet, der sich auf die damit behandelten landwirtschaftlichen Erzeugnisse überträgt, was vor allem im Ackerbau zu unliebsamen Überraschungen geführt hat. Die Frage der Geschmacksbeeinflussung von Erntegut nach HCH-Behandlung war denn auch in vielen Ländern – vor allem in Amerika, Deutschland und auch in der Schweiz – Gegenstand eingehender biologischer und chemischer Untersuchungen, wie die grosse Zahl der hierüber publizierten Arbeiten zeigt (Stellwaag[4]; Münchberg[5]; Trappmann[6]; Sellke[7]; Klosa[8]; Hänni[9]; Günthart[10]). Nach Scheuing und Vogelbach[11] soll der nicht unerhebliche Gehalt an Heptachlorcyclohexan-Isomeren in technischem Hexachlorcyclohexan für den schlechten Geruch verantwortlich sein – vor allem das γ-Heptachlorcyclohexan, das durch Chlorsubstitution aus technischem Hexachlorcyclohexan entsteht, und das entsprechende δ-Isomere. Nach

[1] A. Dupire und M. Raucourt, C. r. Acad. Agr. France *29*, 470 (1943).

[2] R. Slade, Chem. Ind. *64*, 314 (1945).

[3] G. W. van Vloten, Ch. A. Kruissink, B. Strijk und J. M. Bijvoet, Nature *162*, 771 (1948).

[4] E. W. Balson, Trans. Faraday Soc. *43*, 54 (1947).

[1] S. Cristol, J. Amer. Chem. Soc. *69*, 338 (1947).

[2] K. Kauer, R. Du Vall und F. Alquist, Ind. Eng. Chem. *39*, 1335 (1947).

[3] F. Gunther und R. Blinn, J. Amer. Chem. Soc. *69*, 1215 (1947).

[4] F. Stellwaag, Z. Pflanzenkrankh. Pflanzenschutz *56*, 27 (1949).

[5] P. Münchberg, Nachr.-Bl. dtsch. Pflanzenschutzd. Braunschweig *1*, 52 (1949); Anz. Schädlingsk. *22*, 116 (1949); Schädlingsbekämpfung *42*, 171 (1950).

[6] W. Trappmann, Nach.-Bl. dtsch. Pflanzenschutzd. Braunschweig *1*, 78 (1949).

[7] K. Sellke, Nachr.-Bl. dtsch. Pflanzenschutzd. *5*, 41 (1951).

[8] J. Klosa, Z. Naturforsch. *6b*, 49 (1951).

[9] H. Hänni, Schweiz. landwirtschaftl. Mh. *24*, 355 (1946).

[10] E. Günthart, Mitt. schweiz. entomol. Ges. *20*, 409 (1947).

[11] G. Scheuing und C. Vogelbach, Naturwiss. *37*, 211 (1950).

MÜNCHBERG[1] sollen die bei der Herstellung von technischen HCH-Produkten in Spuren gebildeten Di-, Tri- und Tetrachlorbenzole den muffigen Geruch dieser Präparate bedingen. Auf Grund gewisser Beobachtungen, die bei der Behandlung von Kartoffelknollen mit HCH-Präparaten gemacht wurden, äusserte TRAPPMANN[2] die Vermutung, dass die den muffigen Geschmack verursachenden Stoffe gewisse Zwischenprodukte sind, die beim Abbau des Hexachlorcyclohexans entstehen und im Verlaufe des weiteren Zerfalls wieder verschwinden. Das Problem der unerwünschten Geschmacksbeeinflussung konnte durch Herstellung sogenannter «Reingamma-Produkte», die mindestens 99% γ-Isomeres enthalten und die in Anlehnung an VAN DER LINDEN, der 1912 dieses Isomere als erster entdeckte, *Lindan-Präparate* genannt werden, nahezu gelöst werden. Immerhin sollen nach SELLKE[3] auch Lindan-Präparate bei Überdosierung eine Geschmacksbeeinflussung von Kartoffelknollen bewirken.

Grosse Mühe wurde darauf verwendet, die Konfiguration der verschiedenen Stereoisomeren des Hexachlorcyclohexans zu bestimmen, ein Problem, das in Anbetracht der Tatsache, dass die «Grundform» des Cyclohexanrings unsicher ist, besondere Schwierigkeiten bot. Nach der Sachse-Mohrschen Theorie existiert das Cyclohexanmodell bekanntlich in einer «Sesselform» und in einer «Wannenform», wobei die eine dieser Konfigurationen leicht in die andere umschlagen kann. Mit der Bestimmung der räumlichen Konfiguration der verschiedenen HCH-Isomeren haben sich vor allem SLADE[4], KAUER *et al.*[5], DAASCH[6] sowie die Japaner OIWA, YAMADA, HAMADA, INOUE und OHNO. befasst.

Im «Bulletin of the Institute for Chemical Research Kyoto University»[7] geben OIWA, YAMADA und OHNO eine zusammenfassende Darstellung ihrer umfangreichen Untersuchungen über die Struktur der HCH-Isomeren und verwandter Verbindungen. Wir müssen es uns versagen, hier näher auf diese interessanten Fragen einzutreten, da dies weit in das Gebiet der Stereochemie führen würde.

Eine gewisse Bedeutung erlangten die Untersuchungen über die Konfiguration der HCH-Isomeren im Hinblick auf die Frage nach dem Wirkungsmechanismus des Hexachlorcyclohexans.

SLADE stellte unseres Wissens als erster die Hypothese auf, dass eines der HCH-Isomeren, nämlich γ-HCH, eine analoge Raumkonfiguration wie Mesoinosit (1,2,3,4,5,6-Hexaoxycyclohexan) besitzt und dass daher γ-HCH im Sinne der bekannten Verdrängungshypothese in den Inosit-Stoffwechsel des Organismus eingreife und die Funktionen des Mesoinosits als Wachstumsfaktor und Vitamin der B-Gruppe blockiere.

Diese Hypothese wurde durch die Arbeiten von KIRKWOOD und PHILLIPS[1] gestützt, die dem Nährmedium des Gebrüder-Mayer-Stammes von *Saccharomyces cerevisiae*, der für sein normales Wachstum Mesoinosit benötigt, die verschiedenen HCH-Isomeren zusetzten und dabei zeigen konnten, dass γ-HCH eine starke Hemmwirkung auf das Wachstum ausübt. Durch Zugabe genügender Mengen von Mesoinosit konnte diese Hemmwirkung rückgängig gemacht werden. Einen ähnlichen Effekt konnten BUSTON, JACOBS und GOLDSTEIN[2] an *Nematospora gossypii* nachweisen. Durch Zugabe von γ-HCH zum Nährmedium dieses Organismus, der ebenfalls Mesoinosit benötigt, wurde das Wachstum gehemmt, während das α- und β-Isomere nahezu wirkungslos waren.

Die Wirkung gereinigter α-Amylase des Pankreas, die Inosit enthält, konnte durch γ-HCH ebenfalls reversibel gehemmt und hierauf durch Mesoinositzusatz wieder aktiviert werden (LANE und WILLIAMS[3]). FISCHER und BERNFELD[4] wiesen jedoch nach, dass kristalline Pankreas-α-amylase und kristalline Malz-α-amylase durch γ-HCH nicht gehemmt werden.

SCHOPFER und BEIN[5] prüften die Hypothese von SLADE nach und untersuchten an steriler Wurzelkultur, ob das γ-HCH eine spezifische Wirkung auf diese besitzt und ob Mesoinosit einen antagonistischen Einfluss im Sinne einer Enthemmung ausübe. Die erhaltenen Resultate zeigen, dass γ-HCH schon in relativ schwachen Dosen das Längenwachstum der Pisumwurzeln hemmt, wobei diese Wirkung eine spezifische ist, dass jedoch Mesoinosit auch in starker Konzentration keine Anti-γ-HCH-Wirkung besitzt. In einer weiteren Arbeit konnten SCHOPFER[6] und Mitarbeiter nachweisen, dass γ-HCH das Wachstum verschiedener Organismen hemmt, die kein Inosit benötigen, und dass diese Hemmwirkung durch Mesoinositzusatz nicht aufgehoben werden kann.

Die Hypothese von SLADE, dass γ-HCH durch Verdrängung des Mesoinosits wirke, konnte durch diese Befunde also nicht bestätigt werden.

In neuerer Zeit haben nun FULLER, BARRETT und TATUM[7] in Versuchen an *Neurospora crassa* den Nach-

[1] P. MÜNCHBERG; Nachr.-Bl. dtsch. Pflanzenschutz, Braunschweig *1*, 52 (1949); Anz. Schädlinsk. *22*, 116 (1949); Schädlingsbekämpfung *42*, 171 (1950).

[2] W. TRAPPMANN, Nachr.-Bl. dtsch. Pflanzenschutzd. Braunschweig *1*, 78 (1949).

[3] K. SELLKE, Nachr.-Bl. dtsch. Pflanzenschutzd. *5*, 41 (1951).

[4] R. SLADE, Chem. Ind. *64*, 314 (1945).

[5] K. KAUER, R. DU VALL und F. ALQUIST. Ind. Chem. Soc. *69*, 1215 (1947).

[6] L. DAASCH, Ind. Eng. Chem. Anal. Ed. *19*, 779 (1947).

[7] T. OIWA, R. YAMADA und M. OHNO, Bull. Inst. Chem. Res. Kyoto University *29*, 38 (1952).

[1] S. KIRKWOOD und P. H. PHILLIPS, J. Biol. Chem. *163*, 251 (1946).

[2] H. W. BUSTON, S. E. JACOBS und A. GOLDSTEIN, Nature *158*, 22 (1946).

[3] R. L. LANE und R. J. WILLIAMS, Arch. Biochem. *19*, 329 (1948).

[4] E. H. FISCHER und P. BERNFELD, Helv. chim. Acta *32*, 1146 (1949).

[5] W. H. SCHOPFER und M. L. BEIN, Exper. *4*, 147 (1948).

[6] W. H. SCHOPFER, T. POSTERNAK und M. L. BOSS, Schweiz. Z. Path. Bakt. *10*, 445 (1947).

[7] R. C. FULLER, R. W. BARRETT und E. L. TATUM, J. Biol. Chem. *186*, 823 (1950).

weis erbringen können, dass γ-HCH zwei Arten von Hemmwirkung verursacht, wobei nur eine davon durch Mesoinosit in spezifischer Weise rückgängig gemacht werden kann. In den Versuchen dieser Autoren hemmte γ-HCH sowohl das Wachstum einer Wildform von *Neurospora crassa* als auch dasjenige eines «inositabhängigen» mutanten Stammes. Bei beiden Stämmen konnte eine irreversible, durch Inosit nicht aufzuhebende Hemmwirkung nachgewiesen werden; ausserdem konnte aber beim mutanten Stamm noch eine spezifische Hemmung beobachtet werden, die durch Inosit rückgängig gemacht werden konnte.

Die Autoren schliessen aus ihren Befunden, dass γ-HCH den Stoffwechsel des endogen gebildeten Inosits nicht nachweisbar verändert, jedoch die Verwertung des exogenen Inosits verhindert.

Auf Grund dieser Ergebnisse war es naheliegend, die antagonistische Wirkung von Inosit an Insekten, die mit γ-HCH behandelt wurden, nachzuprüfen. Metcalf[1] erhielt in Versuchen am Gewächshausblasenfuss (*Heliothrips haemorrhoidalis*) negative Resultate. Dresden und Krijgsman[2] injizierten in Schaben (*Periplaneta americana*) die $D.l._{50}$ von γ-HCH (Emulsion vom Wasser-Öl-Typ), die in diesem Falle 17 mg/kg betrug, und stellten fest, dass diese Dosis durch die gleichzeitige Verabreichung der gleichen oder doppelten Menge Mesoinosit nicht verändert wird. Die Autoren zweifeln daher an der Gültigkeit der Hypothese von Slade.

Der Vollständigkeit halber sei noch erwähnt, dass aus theoretischen Erwägungen heraus interessante Versuche unternommen wurden, Strukturanaloge (Isostere) von γ-HCH aufzubauen, in der Hoffnung, dass diese insektizide Eigenschaften besitzen würden. Ausgehend von der Beobachtung, dass 2,2-Bis-(p-methoxyphenyl)-1,1,1-trichloräthan gegen gewisse Insekten fast ebenso wirksam wie die DDT-Wirksubstanz ist, stellte McGowan[3] den Hexamethyläther des Mesoinosits (Hexamethoxycyclohexan) her, eine Verbindung, die dem γ-Hexachlorcyclohexan-Molekül bezüglich Grösse und Form sehr ähnlich ist und daher auch entsprechende Lipoidlöslichkeitseigenschaften besitzen müsste. Entgegen den Erwartungen zeigte Hexamethoxycyclohexan jedoch nur eine schwache insektizide Wirksamkeit; ferner war auch das Pentamethyläther-monoacetat des Mesoinosits unwirksam. Nach Stringer und Woodcok[4] sollen auch Hexaäthyl- und Hexamethylcyclohexan keine insektizide Wirkung besitzen.

Wie bereits erwähnt, ist das γ-Isomere der wichtigste Träger der insektiziden Wirkung. Die von verschiedenen Autoren (Slade[1]; Guilhon[2]; Metcalf[3]; Lord[4]; Sherman[5]) durchgeführten Bestimmungen der relativen Wirksamkeit der verschiedenen Isomeren haben gesamthaft ergeben, dass das γ-Isomere als Kontaktinsektizid mehrere hundert Male so wirksam ist wie die andern Isomeren; aber auch als Frassgift und in der Gasphase besitzt das γ-HCH eine insektizide Wirkung, die derjenigen des α- und δ-Isomeren, die allein von allen andern Isomeren eine gewisse Wirksamkeit zeigen, weit überlegen ist.

Interessanterweise ist aber die spezielle räumliche Konfiguration des γ-Isomeren nicht nur für seine insektizide Wirkung am Angriffspunkt im Insektenorganismus ausschlaggebend, sondern spielt offenbar auch beim Durchtritt durch die Insektencuticula eine grosse Rolle, da es viel rascher durch das Integument einzudringen vermag als die andern Isomeren (Armstrong, Bradbury und Standen[6]).

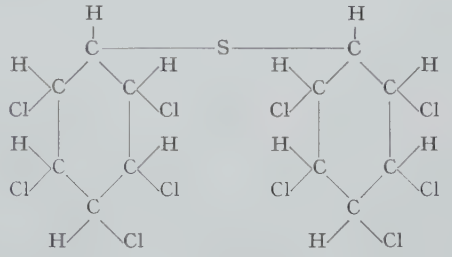
Die Isomeren des Hexachlorcyclohexans unterscheiden sich auch sehr stark voneinander hinsichtlich ihrer pharmakologischen und toxischen Wirkung auf den Warmblüterorganismus. Während technisches Hexachlorcyclohexan, das heisst das Isomerengemisch, in seiner akuten Toxizität ungefähr dem Dichlordiphenyltrichloräthan entspricht, ist das γ-Isomere gerade zweimal so toxisch wie die DDT-Wirksubstanz (Council on Pharmacy and Chemistry[7]). Lehman[8] gibt für die einzelnen Isomeren folgende orale $D.l._{50}$-Werte (Ratte) an: α-Isomeres 5000 mg/kg, β-Isomeres 6000 mg/kg, δ-Isomeres 1000 mg/kg, Lindan 126 mg/kg. Bezüglich der chronischen Toxizität ist das β-Isomere als die bei weitem gefährlichste Fraktion des technischen Hexachlorcyclohexans zu betrachten (Davidow, Frawley[9], Fitzhugh, Nelson[10]).

Hexachlorcyclohexan wirkt gegen eine Vielzahl von Insekten als Kontaktinsektizid, Frassgift und auch als sogenanntes Atemgift. Gerade diese letztere Wirkungskomponente lässt die Hexamittel, wie die Produkte auf Basis von HCH im deutschen Sprachgebrauch bezeichnet werden, speziell zur Bekämpfung von Bodenschädlingen, wie der Drahtwürmer und Engerlinge, als geeignet erscheinen. Dank der ausgezeichneten Wirkung des Hexachlorcyclohexans gegen die wichtigsten Ektoparasiten der Haustiere, insbesondere Räudemilben und Zecken, ist die veterinär-medizinische Entomologie ein wichtiges Indikationsgebiet für dieses Insekti-

[1] R. L. Metcalf, J. Econ. Ent. *40*, 522 (1947).
[2] D. Dresden und B. J. Krijgsman, Bull. Ent. Res. *38*, 575 (1948).
[3] J. McGowan, J. Soc. Chem. Ind. *66*, 446 (1947).
[4] A. Stringer und D. Woodcock, Chem. Ind. *68*, 110 (1948).
[5] M. Sherman, J. Econ. Ent. *41*, 575 (1948).
[6] G. Amstrong, F. R. Bradbury und H. Standen, Ann. Appl. Biol. *38*, 555 (1951).
[7] Council on Pharmacy and Chemistry, J. Amer. Med. Ass. *147*, 571 (1951).
[8] A. J. Lehman, Ass. Food Drug Officials US. *15*, 122 (1951).
[9] B. Davidow und J. P. Frawley, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. *76*, 780 (1951).
[10] O. G. Fitzhugh und A. A. Nelson, Fed. Proc. *10*, 295 (1951).

zid geworden. Weitere Applikationsgebiete können hier nicht näher behandelt werden. Erwähnt sei immerhin, dass einer Verwendung des technischen Hexachlorcyclohexans in der Landwirtschaft wegen der unerwünschten Geschmacksbeeinflussung von Erntegut sehr enge Grenzen gesetzt sind. Technische Hexaprodukte sind denn auch zum grössten Teil durch die Lindan-Präparate verdrängt worden. Wohl nur in der Baumwollkultur wird technisches Hexachlorcyclohexan im sogenannten «cotton dust», einem kombinierten Stäubemittelpräparat, bestehend aus 5–10% DDT-Wirksubstanz, 3% γ-Hexachlorcyclohexan und 40% Schwefel, noch in grossem Maßstab verwendet. Die Tatsache, dass Hexachlorcyclohexan und Dichlordiphenyltrichloräthan sich sowohl bezüglich der physikalisch-chemischen Eigenschaften als auch hinsichtlich ihrer Wirkungsweise und ihres Wirkungsspektrums unterscheiden, hat dazu geführt, dass Kombinationsprodukte der beiden Insektizide entwickelt wurden (Ehlers[1]; Itzerott[2]), die sich für gewisse Zwecke besser eignen als die einzelnen Insektizide allein. Bei der Bekämpfung von schädlichen Insekten auf Baumwolle werden zum Beispiel durch den «cotton dust» mehr Schädlinge erfasst, als dies bei alleiniger Anwendung von einem der beiden Insektizide der Fall wäre. Das Kombinationsprodukt bedingt also in diesem Fall eine Erweiterung des Wirkungsspektrums. Bei der Bekämpfung der Maikäfer im Imaginalstadium liegen die Verhältnisse insofern anders, als sich hier beide Komponenten der Kombinationspräparate gegen den gleichen Schädling richten, infolge ihrer unterschiedlichen Wirkungsweise sich aber vorteilhaft ergänzen, wodurch die Kombinationsprodukte in der Regel äusseren Faktoren, wie zum Beispiel Witterungseinflüssen usw., besser Rechnung tragen als Insektizide, die nur auf der Grundlage einer dieser Wirksubstanzen aufgebaut sind. So steht heute auf Grund von Versuchen verschiedener Autoren (Lindquist, Wilson, Schroeder und Madden[3]; Potter und Gillham[4]; Häfliger[5]) fest, dass Dichlordiphenyltrichloräthan einen sogenannten negativen Temperaturkoeffizienten aufweist, das heisst, bei niederen Temperaturen ist eine kleinere Dosis Wirksubstanz zur Abtötung der Insekten notwendig als bei höheren Temperaturen. Umgekehrt zeigen praktische Erfahrungen, dass Hexachlorcyclohexan bei höherer Temperatur rascher und besser wirkt[6], wie dies auf Grund seiner physikalischen Eigenschaften zu erwarten ist, so dass es naheliegend war, bei Maikäferaktionen, wo oft mit sehr unterschiedlichen Temperaturen zu rechnen ist, Kombinationsprodukte auf Grundlage von Dichlordiphenyltrichloräthan und Hexachlorcyclohexan zu verwenden. Häfliger[1] konnte in Laborversuchen zeigen, dass durch geeignete Kombinationen von Hexachlorcyclohexan und DDT-Wirksubstanz die gegensätzlichen Temperaturkoeffizienten ausgeglichen werden können, was zu einer geringeren Abhängigkeit gegenüber wechselnder Temperatur führt, wodurch die Sicherheit in der Wirkung erhöht wird. Derartige Mischpräparate, die ausserdem die gute Initialwirkung des Hexachlorcyclohexans und die lange Dauerwirkung der DDT-Wirksubstanz in sich vereinigen, sind bei verschiedenen Maikäferaktionen der letzten Jahre mit Erfolg eingesetzt worden (Borchers[2]; Faber und Schreier[3]; Gersdorf[4]; Stähli[5]) und haben sich auch in der Grossaktion, die im Frühjahr 1953 im Wallis durchgeführt wurde, ausgezeichnet bewährt.

Von den in Frankreich entwickelten Schwefelderivaten des Hexachlorcyclohexans (Guilhon[6]) hat nur die unter der Bezeichnung *SPC* (Abkürzung von *sulfure de polychlorocyclane*) bekanntgewordene Verbindung, bei der 2 Moleküle Hexachlorcyclohexan durch ein Schwefelatom miteinander in folgender Weise verknüpft sein sollen,



Eingang in die Schädlingsbekämpfung gefunden. SPC und andere Schwefelverbindungen des Hexachlorcyclohexans werden durch Behandlung von technischem Hexachlorcyclohexan mit Na_2S hergestellt und sollen nach Guilhon einen äusserst unangenehmen Geruch aufweisen. Bezüglich der Wirkung und der Toxizität für Säugetiere soll SPC dem technischen Hexachlorcyclohexan entsprechen (Feytaud[7]; Guilhon[8]; Chomette[9]). In der Praxis wurde dieses Produkt vor allem zur Heuschreckenbekämpfung in Nordafrika und bei Maikäferbekämpfungsaktionen in Frankreich verwendet (Cairaschi, Couturier, Harranger, Robert und Rolland[10]).

[1] M. Ehlers, Schädlingsbekämpfung *43*, 97 (1951).
[2] H. Itzerott, Anz. Schädlingskunde *24*, 55 (1951).
[3] A. W. Lindquist, H. G. Wilson, H. O. Schroeder und A. H. Madden, J. Econ. Ent. *38*, 261 (1945).
[4] C. Potter und E. M. Gillham, Ann. Appl. Biol. *33*, 142 (1946).
[5] E. Häfliger, Exper. 4, 223 (1948); J. Econ. Ent. *42*, 523 (1949).
[6] G. Gersdorf, Anz. Schädlingskunde *23*, 53 (1950).

[1] E. Häfliger, Pflanzenkrankh. Pflanzenschutz *61*, 1954 (im Druck).
[2] F. Borchers, *Bekämpfung der Maikäfer. Gesunde Pflanzen* (Verlag Kommentator GmbH., Frankfurt am Main, 1952).
[3] W. Faber und O. Schreier, Pflanzenschutzberichte *8*, 97 (1952).
[4] G. Gersdorf, Anz. Schädlingskunde *23*, 53 (1950); Z. Pflanzenkrankh. Pflanzenschutz *57*, 357 (1950).
[5] H. Stähli, Der ostschweizerische Landwirt *47*, Nr. 6 und 7 (1952).
[6] M. J. Guilhon, C. r. Acad. Agr. France *33*, 101 (1947).
[7] J. Feytaud, C. r. Acad. Agr. France *32*, 266 (1946).
[8] M. J. Guilhon, C. r. Acad. Agr. France *32*, 754 (1946).
[9] A. Chomette, Phytoma *2*, 3 (1949).
[10] A. Cairaschi, A. Couturier, Harranger, Robert und L. Rolland, C. r. Acad. Agr. France *35*, 537 (1949).

Über eine neue Gruppe von Insektiziden, die als Derivate des Hexachlorcyclohexans aufgefasst werden können, berichtete Mässing[1]. Ausgehend von theoretischen Überlegungen über die Wirkung einiger natürlich vorkommender synthetischer Insektizide wurde eine ganze Anzahl von Hexachloraddukten aromatischer Kohlenwasserstoffe dargestellt, wie zum Beispiel aus Toluol die Verbindung $C_6Cl_6H_5$–CH_3. Unter diesen Halogenderivaten der Homologen des Benzols wurde eine Verbindung von ähnlicher Wirksamkeit wie Hexachlorcyclohexan gefunden, die unter der Bezeichnung *CBHO* (Abkürzung für *Chlorbenzolhomologes*) bekanntgeworden ist (Maerks[2]; Kaven[3]; Geisler[4]; Schmidt[5]; Eichler[6]).

Ein weiteres Insektizid auf der Grundlage chlorierter Kohlenwasserstoffe ist das *Toxaphen*[7], das durch Chlorierung von Camphen entsteht und einen Chlorgehalt von 67–69% aufweist. Camphen wird bekanntlich aus dem Hauptbestandteil des Terpentinöls, dem α-Pinen, hergestellt, das durch die Einwirkung bestimmter Katalysatoren in der Hitze in Camphen umgewandelt wird. Bei der Einwirkung von Chlor auf Camphen kann die Reaktion eine Substitution, Addition, Umlagerung oder eine Kombination dieser Prozesse sein. Die Strukturformel des Toxaphens ist daher nicht bekannt. Seine Summenformel wird mit $C_{10}H_{10}Cl_8$ angegeben. Technisches Toxaphen ist eine gelbliche, wachsähnliche Substanz, die ein Gemisch verschiedener Isomeren ist, mit einem Schmelzpunktsbereich von 65 bis 90°C. Toxaphen zersetzt sich langsam in Gegenwart von Alkalien, bei längerem Stehen am Licht und bei Temperaturen über 155°C, wobei es HCl abspaltet und seine insektizide Wirkung einbüsst. Die HCl-Abspaltung wird durch Fe-Verbindungen katalytisch beschleunigt. In Wasser ist Toxaphen unlöslich, gut löslich dagegen in organischen Lösungsmitteln. Die Flüchtigkeit dieses Insektizids ist sehr gering.

Über den Wirkungsmechanismus des Toxaphens bei den Insekten ist wenig bekannt. Lord[8] stellte fest, dass Toxaphen beim Reismehlkäfer (*Tribolium castaneum*) nach einer Latenzperiode eine erhöhte Sauerstoffaufnahme in einem bestimmten, dem Tode vorausgehenden Vergiftungstadium bewirkt.

Die Toxikologie des Toxaphens ist im Hinblick auf seine Verwendung in der veterinär-medizinischen Entomologie sehr eingehend untersucht worden. Die umfangreichen Versuche, die Radeleff und Bushland[9] in den USA durchgeführt haben, zeigen, dass Toxaphen für Jungvieh giftig ist und deshalb bei jungen Kälbern nur mit grösster Vorsicht angewendet werden darf, jedoch bei Einhaltung der vorgeschriebenen Konzentrationen für ausgewachsene Tiere ungefährlich ist (R. C. Radeleff, Wells und R. D. Radeleff[1]). Auch Knipling[2] ist der Ansicht, dass Toxaphen für junge Kälber nicht unbedenklich ist. Speziell empfindlich für Toxaphen sind von den Säugetieren Hunde und Katzen (Link[3]), von den niederen Wirbeltieren die Fische, für welche Toxaphen noch giftiger ist als Rotenon. Ausserdem schädigt Toxaphen das Plankton (Tarzwell[4]). Bezüglich seiner akuten oralen Toxizität reiht sich Toxaphen unter die giftigeren von den im Handel befindlichen Insektiziden auf Basis chlorierter Kohlenwasserstoffe ein. Die orale $D.l._{50}$ schwankt von 15–375 mg/kg und hängt von der Tierart und der verwendeten Formulierung ab (*Council on Pharmacy and Chemistry*[5]). Lehman[6] gibt für Toxaphen eine orale $D.l._{50}$ von 69 mg/kg für die Ratte an. Für eine Anwendung im Haushalt kommt Toxaphen nicht in Betracht, da die Spritzmittel nicht als harmlos genug betrachtet werden.

Als wichtigste Applikationsgebiete von Toxaphen sind die Baumwollkultur, die veterinär-medizinische Entomologie und die Heuschreckenbekämpfung zu nennen.

In neuerer Zeit ist eine ganze Anzahl weiterer, sehr interessanter Insektizide entwickelt worden, die, wie Toxaphen, ebenfalls als Terpenabkömmlinge aufgefasst werden können und die sogenannte «*Chlordangruppe*» bilden, der neben *Chlordan* noch *Heptachlor, Aldrin, Dieldrin, Endrin* und *Isodrin* angehören.

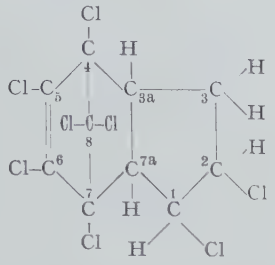
Mit dem Namen «technical Chlordane» (US. Dep. Agric.[7]) oder «*Chlordan*» (Amer. Chem. Soc.), früher «Compound 1068» oder nur «1068» genannt, wird ein Insektizid bezeichnet, das als Wirksubstanz rund 60% 1,2,4,5,6,7,8,8-Octachlor-4,7-endomethylen-2,3,3a,4,7,7a-hexahydroinden enthält, während der Rest (25–40%) aus verwandten Dicyclopentadien-Derivaten besteht. Das technische Produkt ist eine braune, viskose Flüssigkeit, die unter reduziertem Druck (2 mm Hg) bei 175°C siedet. Seine Flüchtigkeit liegt zwischen derjenigen der DDT-Wirksubstanz und HCH. Das chemisch reine Produkt besitzt einen Dampfdruck von $1 \cdot 10^{-5}$ mm Hg bei 25°C. Der Chlorgehalt der reinen Substanz beträgt 69,22%.

Die Synthese von Chlordan ist in den auf den Namen Julius Hyman lautenden Patenten beschrieben. Es wird aus Hexachlorcyclopentadien und Cyclopenta-

[1] W. Mässing, Nachr.-Bl. dtsch. Pflanzenschutzd., Braunschweig *1*, 94 (1949).
[2] H. Maerks, Z. Pflanzenkrankh. Pflanzenschutz *56*, 385 (1949).
[3] G. Kaven, Anz. Schädlingsk. *22*, 119 (1949).
[4] E. Geisler, Nachr.-Bl. dtsch. Pflanzenschutzd. *2*, 131 (1950).
[5] H. W. Schmidt, Anz. Schädlingsk. *23*, 166 (1950).
[6] W. Eichler, Pharmazie *5*, 467 (1950).
[7] R. C. Roark, U.S. Dep. Agric., B.E.P.Q. Publ. E–802 (1950).
[8] K. A. Lord, Ann. Appl. Biol. *37*, 105 (1950).
[9] R. D. Radeleff und R. C. Bushland, J. Econ. Ent. *43*, 358 (1950).

[1] R. C. Radeleff, R. W. Wells und R. D. Radeleff, J. Econ. Ent. *41*, 642 (1948).
[2] E. F. Knipling, Soap San. Chem. *26*, Nr. 6, 130 (1950).
[3] R. P. Link, J. Amer. Vet. Med. Ass. *119*, 76 (1951).
[4] C. M. Tarzwell, U. S. Pub. Health Serv. Repts. *65*, 231 (1950).
[5] Council on Pharmacy and Chemistry, J. Amer. Med. Ass. *149*, 1135 (1952).
[6] A. J. Lehman, Ass. Food Drug Officials US. *15*, 122 (1951).
[7] R. C. Roark, U.S. Dep. Agric., B.E.P.Q. Publ. E-817 (1951).

dien aufgebaut, wobei ein Diels-Alder-Additionsprodukt $C_{10}H_6Cl_6$ entsteht, das in Tetrachlorkohlenstoff gelöst und mit Chlorgas behandelt wird. Das auf diese Weise entstandene Chlordan von der Summenformel $C_{10}H_6Cl_8$ weist folgende Struktur auf:



Das Octachlorendomethylenhexahydroinden kommt in zwei Strukturisomeren, der cis- und trans-Form, vor, welche α-Chlordan und β-Chlordan genannt werden. Diese Isomeren können voneinander oder von den übrigen Bestandteilen des technischen Chlordans durch Destillation nicht getrennt werden. Durch chromatographische Adsorption an Aluminiumoxyd war es jedoch möglich, diese beiden Isomeren voneinander zu trennen, wobei ausserdem zwei Derivate des Tetrahydroindens (Hexachlor und Heptachlor genannt) erhalten wurden, die weisse Kristalle bilden. Ausserdem konnte noch eine weitere Substanz, Trichlor-237 bezeichnet, in Form weisser Kristalle isoliert werden.

Folgende Bestandteile des technischen Chlordans sind also bis heute bekannt:

a) cis-2,3,4,5,6,7,8,8-Octachlor-2,3,3a,4,7,7a-hexahydro-4,7-endomethyleninden (α-Chlordan); Smp. 102–104°C.
b) trans-2,3,4,5,6,7,8,8-Octachlor-2,3,3a,4,7,7a-hexahydro-4,7-endomethyleninden (β-Chlordan); Smp. 104–106°C.
c) 1 oder 3a,4,5,6,7,8,8-Heptachlor-3a,4,7,7a-tetrahydro-4,7-endomethyleninden (Heptachlor); Smp. 92–94°C.
d) 4,5,6,7,8,8-Hexachlor-3a,4,7,7a-tetrahydro-4,7-endomethyleninden (Hexachlor oder Compound 237); Smp. 154°C mit Zersetzung.
e) 1 oder 3a,2,3,4,5,6,7,8,8-Enneachlor-2,3,3a,4,7,-7a-hexahydro-4,7-endomethyleninden (Trichlor-237, auch Nonachlor genannt); Smp. 122–123°C.

Davon ist Heptachlor bezüglich der insektiziden Eigenschaften ungefähr 4–5mal wirksamer als technisches Chlordan. Technisches Chlordan ist in Wasser unlöslich, gut löslich dagegen in organischen Lösungsmitteln, wie zum Beispiel aliphatischen, aromatischen und chlorierten Kohlenwasserstoffen, sowie in Ketonen, Estern und Äthern. Mit geruchlosem Kerosen ist es in jedem Verhältnis mischbar. In Gegenwart von Alkalien zersetzt sich Chlordan unter HCl-Abspaltung, wobei unwirksame Substanzen gebildet werden. Diese Eigenschaft hat nicht nur eine grosse praktische Bedeutung wegen Applikations- und Formulierungsfragen, sondern besitzt auch im Hinblick auf das Problem des Wirkungsmechanismus ein gewisses Interesse. So hat Martin[1] seine von ihm und Wain 1944 aufgestellte Theorie über den Wirkungsmechanismus des Dichlordiphenyltrichloräthans später auch auf weitere chlorierte Kohlenwasserstoffe, wie zum Beispiel Chlordan, ausgedehnt. Cristol[2] prüfte die Hypothese von Martin, dass die insektizide Wirksamkeit dieser Verbindungen auf einer HCl-Abspaltung am Angriffspunkt beruhe, nach. Er untersuchte die insektizide Wirkung verschiedener Komponenten des technischen Chlordans, so des α- und β-Chlordans, des Heptachlors und des Nonachlors, gegen Stubenfliegen und bestimmte mittels äthanolischer 0,04 n–NaOH-Lösung deren HCl-Abspaltungsvermögen. Dabei stellte er fest, dass β-Chlordan und Nonachlor viel rascher reagierten als Heptachlor, das die stärkste insektizide Wirksamkeit zeigte. Zwischen der HCl-Abspaltung mit Alkali und der insektiziden Wirksamkeit besteht also auch bei diesen Verbindungen keine Gesetzmässigkeit.

Die erste Arbeit, speziell über die insektiziden Eigenschaften von Chlordan, stammt von Kearns, Ingle und Metcalf aus dem Jahre 1945[3]. Riemschneider und Kühnl[4] publizierten 1948 eine Arbeit, worin sie behaupten, dass sie auf der Suche nach einem Kontaktinsektizid, ausgehend vom Cantharidin, einem natürlich vorkommenden Kontaktinsektizid und spezifischen Anlockungsmittel für einige Insektenarten, zu einem mit M410 bezeichneten Wirkstoff gelangt seien, der hervorragende insektizide Eigenschaften aufweise. Die Struktur dieses M410-Wirkstoffes, ein Octachlorderivat des Endomethylentetrahydrohydrindens, ist mit derjenigen von Chlordan identisch, doch geben Riemschneider und Kühnl keine Einzelheiten bezüglich Synthese oder insektizider Wirkung bekannt.

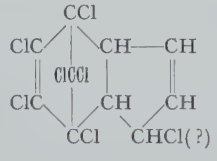
Chlordan weist sowohl als Kontaktgift als auch als Frassgift und in der Gasphase eine gute Wirksamkeit gegen eine grosse Zahl von Insekten auf, wobei es jedoch entsprechend seiner grösseren Flüchtigkeit keine so gute Dauerwirkung wie Dichlordiphenyltrichloräthan besitzt. Während einiger Zeit wurde Chlordan speziell zur Bekämpfung der sogenannten Hygiene- und Haushaltschädlinge verwendet, zu denen Läuse, Flöhe, Wanzen, Ameisen, Schaben und Silberfischchen gerechnet werden. Auch die Bekämpfung der Ektoparasiten an Vieh war ein wichtiges Applikationsgebiet von Chlordan. Als jedoch die Resultate der sich naturgemäss über eine lange Zeitspanne erstreckenden chronischen Toxizitätsversuche vorlagen, wurde in den USA die Verwendung von Chlordan im Haushalt ein-

[1] H. Martin, J. Soc. Chem. Ind. *65*, 402 (1946).
[2] S. J. Cristol, Advances in Chemistry [1], 184 (1950).
[3] C. W. Kearns, L. Ingle und R. L. Metcalf, J. Econ. Ent. *38*, 661 (1945).
[4] R. Riemschneider und A. Kühnl, Pharmazie *3*, 115 (1948).

geschränkt[1]. Auch als Bodendesinfektionsmittel ist es heute weitgehend durch Aldrin ersetzt. Während die akute Toxizität von Chlordan ungefähr derjenigen der DDT-Wirksubstanz entspricht – Lehman[2] gibt für technisches Chlordan eine orale D.l.$_{50}$ von 457 mg/kg an der Ratte an; der entsprechende, von Stohlman, Thorp und Smith[3] mitgeteilte Wert lautet 200–250 mg/kg –, ist dieses Produkt bezüglich seiner chronischen Toxizität als eines der gefährlichsten Insektizide aus der Gruppe der chlorierten Kohlenwasserstoffe anzusehen (Fitzhugh, Nelson[4]; Lemmon und Pierce[5]).

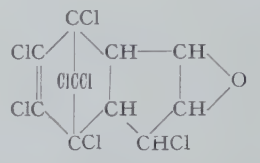
In Italien, der Schweiz und andern Ländern erlangte Chlordan vorübergehend eine gewisse Bedeutung bei der Bekämpfung von Fliegen, die gegenüber der DDT-Wirksubstanz resistent geworden waren (Mosna[6]). Wurden auch anfangs sehr gute Resultate mit Chlordan erzielt, so änderte sich jedoch bereits nach 2 Jahren das Bild vollständig, indem die Fliegen nun auch gegenüber diesem Insektizid eine ausgeprägte Resistenz zeigten (Mosna[7]; Alessandro, Mariani und Gagliani[8]).

Wie oben ausgeführt wurde, ist die als *Heptachlor* bezeichnete Verbindung 1 oder 3a,4,5,6,7,8,8-Heptachlor-3a, 4, 7, 7a-tetrahydro-4,7-endomethyleninden ($C_{10}H_5Cl_7$)



ein Bestandteil des technischen Chlordans, wie March[9] mit Hilfe chromatographischer Adsorptionsverfahren nachweisen konnte. Dieses Insektizid wird jetzt in reiner Form grosstechnisch hergestellt (March[9]). Gereinigtes Heptachlor ist eine weisse kristalline Substanz vom Smp. 95–96°C. Gegenüber der Einwirkung von Alkalien ist Heptachlor stabiler als Chlordan oder Dichlordiphenyltrichloräthan. In organischen Lösungsmitteln (Äthylalkohol, Kerosen, Polymethylnaphthalin, Xylol, o-Dichlorbenzol, Tetrachlorkohlenstoff) ist Heptachlor besser löslich als Dichlordiphenyltrichloräthan. In Wasser ist Heptachlor unlöslich. Obwohl Heptachlor gegen eine ganze Anzahl von Insekten wirksam ist, scheint sich die Baumwollkultur als das wichtigste Applikationsgebiet für dieses Insektizid herauszukristallisieren; Heptachlor ist denn auch in den USA gegen eine ganze Anzahl von Baumwollschädlingen bewilligt worden, wobei es sich speziell gegen den mexikanischen Baumwollkapselkäfer (*Anthonomus grandis*) als wirksam erwies[1]. Über weitere insektizide Eigenschaften orientiert eine zusammenfassende Darstellung von Rogoff und Metcalf[2]. Trotzdem die Entwicklung dieses Insektizids neueren Datums ist, scheint seine Toxikologie bereits ziemlich gut abgeklärt zu sein. So gab Fitzhugh an den Food and Drug Hearings on Insecticide Tolerances folgende akute orale D.l.$_{50}$-Werte für Heptachlor an: Ratte 135 mg/kg, Meerschweinchen 116 mg/kg, Maus 68 mg/kg. Lehman[3] gibt einen oralen D.l.$_{50}$-Wert von 90 mg/kg an der Ratte an.

Vom physiologisch-chemischen Standpunkt aus ist die Tatsache äusserst interessant, dass beim oxydativen Abbau des Heptachlors im Warmblüterorganismus ein Epoxyd gebildet wird,



womit eine ganz neue, bisher unbekannte Art der biologischen Oxydation nachgewiesen werden konnte. Vielleicht kommt diesem Befund grössere Bedeutung zu, denn die Epoxydation könnte die lang gesuchte Erklärung für den Mechanismus der Hydroxylierung sein, die bekanntlich eine der wichtigsten biochemischen und pharmakologischen Stoffwechselreaktionen ist. Nach der von Davidow und Radomski[4] aufgestellten Epoxydationstheorie würde der Abbau über folgende Stufen verlaufen: 1. Die Kohlenwasserstoffverbindung wird an der reaktiven Doppelbindung oxydiert, wobei ein Epoxyd gebildet wird. 2. Das Epoxyd wird zu einem Diol hydrolysiert. 3. Das Diol spaltet ein Mol H_2O ab und bildet ein Phenol. Danach wäre also Heptachlorepoxyd ein intermediäres Stoffwechselprodukt beim Abbau von Heptachlor zu einem Diol oder einem Phenol.

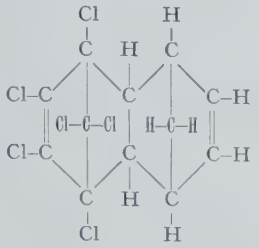
Die in den Laboratorien von Julius Hyman & Co. in den USA 1948 entwickelten, zuerst als *Compound 118* bzw. *Compound 497* bezeichneten Insektizide werden genau wie Chlordan nach der Dien-Synthese dargestellt und erhielten später in Anlehnung an die Entdecker dieser Synthese, die Nobelpreisträger Diels und Alder, die Namen (common names) *Aldrin* bzw. *Dieldrin*.

Aldrin hat die Summenformel $C_{12}H_8Cl_6$ und ist chemisch 1, 2, 3, 4, 10, 10-Hexachlor-1, 4, 4a, 5, 8, 8a-

[1] Chemical Week *69*, Nr. 13, 35 (1951).
[2] A. J. Lehman, Ass. Food Drug Officials US. *15*, 122 (1951).
[3] E. F. Stohlman, W. T. S. Thorp und M. I. Smith, Arch. Ind. Hyg. Occupat. Med. *1*, 13 (1950).
[4] O. G. Fitzhugh und A. A. Nelson, Fed. Proc. *10*, 295 (1951).
[5] G. B. Lemmon und W. F. Pierce, J. Amer. Med. Ass. *149*, 1314 (1952).
[6] E. Mosna, Riv. Parassitol. *10*, 31 (1949).
[7] E. Mosna, Rendic. Ist. Sup. Sanità *14*, 563 (1951).
[8] G. Alessandro, M. Mariani und M. Gagliani, Riv. Parassitol. *13*, 169 (1952).
[9] R. B. March, J. Econ. Ent. *45*, 452 (1952).

[1] Agri. Chem. *7*, Nr. 9, *35* (1952).
[2] W. M. Rogoff und R. L. Metcalf, J. Econ. Ent. *44*, 910 (1951).
[3] A. J. Lehman, Ass. Food Drug Officials US. *15*, 122 (1951).
[4] B. Davidow und J. L. Radomski, J. Pharm. Exper. Therap. *107*, 259 (1953).

hexahydro-1, 4, 5, 8-diendomethylennaphthalin von folgender Struktur:



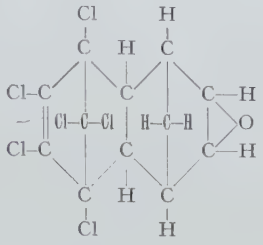
Das chemisch reine Produkt ist eine weisse kristalline Substanz vom Smp. 104–104,5°C. In Wasser ist die Substanz unlöslich, gut löslich dagegen in den meisten organischen Lösungsmitteln. Das als Insektizid verwendete Produkt enthält mindestens 95% obiger Verbindung. Im Gegensatz zu den meisten andern Insektiziden auf Grundlage chlorierter Kohlenwasserstoffe ist Aldrin alkalistabil, und zwar sowohl in wässrigem als auch in alkoholischem Medium, und widersteht auch – wenigstens unter den Bedingungen, wie sie in der Praxis angetroffen werden – der Einwirkung von Säuren und Metallhalogeniden. Diese Eigenschaft ist nicht nur für die Applikation wichtig, sondern ihr kommt auch eine gewisse Bedeutung im Hinblick auf den Wirkungsmechanismus zu. So kommen MARTIN und WAIN[1] auf Grund ihrer diesbezüglichen Untersuchungen zum Schluss, dass die von ihnen aufgestellte Theorie, wonach die insektizide Wirkung chlorierter Kohlenwasserstoffe auf einer HCl-Abspaltung beruhe, für Aldrin und andere Insektizide aus dieser Gruppe nicht zutreffe.

Beim Aldrin wird die Doppelbindung im nicht-halogenierten Ring leicht von Oxydationsmitteln angegriffen. So wird durch Oxydation mit Persäuren 6,7-Epoxy-6,7-dihydroaldrin erhalten (LIDOV, BLUESTONE, SOLOWAY und KEARNS[2]), eine Verbindung, die jetzt unter dem Namen Dieldrin als Insektizid Anwendung findet.

Aldrin ist toxikologisch nicht ganz unbedenklich, da es von der Haut resorbiert wird ([3]; BARNES[4]). Nach LEHMAN[5] beträgt die akute orale $D.l._{50}$ von Aldrin an der Ratte 67 mg/kg; BARNES gibt einen entsprechenden Wert von 40 mg/kg an.

Obgleich Aldrin gegen eine Vielzahl von Insekten wirksam ist (KEARNS, WEINMAN und DECKER[6]), wird es heute fast ausschliesslich zur Bekämpfung von Heuschrecken (WEINMAN und DECKER[7]) und Wurzelschädlingen (TIEDJENS[1]) verwendet. Als Bodeninsektizid kann Aldrin zusammen mit Düngemitteln in den Boden gebracht werden, was applikatorisch einen grossen Vorteil darstellt.

Wohl die grösste Bedeutung von allen Insektiziden aus der Chlordangruppe besitzt heute *Dieldrin*, bei dem es sich chemisch um 1,2,3,4,10,10-Hexachlor-6,7-epoxy-1,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-1,4,5,8-diendomethylennaphthalin von folgender Struktur handelt:



Von seinen physikalischen Eigenschaften sei erwähnt, dass die Reinsubstanz weisse Kristalle bildet, die bei 175–176°C schmelzen, und genau wie Aldrin wasserunlöslich ist und sich auch in den meisten aliphatischen Kohlenwasserstoff-Lösungsmitteln, wie zum Beispiel Mineralölen, nur schlecht löst; etwas besser ist die Löslichkeit in den gebräuchlichen aromatischen KW-Lösungsmitteln. Gegenüber Alkalien und schwachen Mineralsäuren ist Dieldrin sehr beständig, was mit ein Grund für seine Dauerwirkung ist. Mit starken Mineralsäuren reagiert jedoch Dieldrin. Das technische Produkt enthält mindestens 85% obiger Verbindung

Toxikologisch gehört Dieldrin der gleichen Grössenordnung an wie Aldrin; nach BARNES[2] beträgt die akute orale $D.l._{50}$ an der Ratte 50 mg/kg, während LEHMAN[3] hiefür einen Wert von 87 mg/kg angibt. Bezüglich der kutanen Toxizität führt BARNES aus, dass Dieldrin sowohl in Lösung als auch in Form eines trockenen Puders leicht durch die Haut von Ratten eindringt.

Dank seinem relativ breiten Wirkungsspektrum und seiner guten Dauerwirkung hat Dieldrin in verschiedene Applikationsgebiete Eingang gefunden, doch ist es heute noch verfrüht, ein Urteil über seinen Platz im «Schädlingsbekämpfungsmittelschatz» abzugeben. Als hauptsächlichste Applikationsgebiete scheinen die Baumwollkultur, der Feld- und Gemüsebau sowie die Hygiene in Frage zu kommen. Von den Baumwollschädlingen lässt sich der boll weevil (*Anthonomus grandis*) besonders gut mit Dieldrin bekämpfen ([4]; GAINES, DEAN und WIPPRECHT[5]). Im Feld- und Gemüsebau zeigte Dieldrin in Versuchen und in der Praxis eine

[1] H. MARTIN und R. L. WAIN, Nature *163*, 918 (1949).

[2] R. E. LIDOV, H. BLUESTONE, S. B. SOLOWAY und C. W. KEARNS, Advances in Chemistry [1], 175, (1950).

[3] Agri. Chem. *5*, Nr. 9, 51 (1950).

[4] J. M. BARNES, *Toxic Hazards of Certain Pesticides to Man* (World Health Organization, Geneva 1953).

[5] A. J. LEHMAN, Ass. Food Drug Officials US. *15*, 122 (1951).

[6] C. W. KEARNS, C. J. WEINMAN und G. C. DECKER, J. Econ. Ent. *42*, 127 (1949).

[7] C. J. WEINMAN und G. C. DECKER, J. Econ. Ent. *42*, 135 (1949); *44*, 597 (1951).

[1] V. A. TIEDJENS, Agri. Chem. *7*, Nr. 3, 45 (1952).

[2] J. M. BARNES, *Toxic Hazards of Certain Pesticides to Man* (World Health Organization, Geneva 1953).

[3] A. J. LEHMAN, Ass. Food Drug Officials US. *15*, 122 (1951).

[4] Agri. Chem. *5*, Nr. 1, 25 (1950).

[5] J. C. GAINES, H. A. DEAN und R. WIPPRECHT, J. Econ. Ent. *44*, 367 (1951).

sehr gute Wirkung gegen Drahtwürmer, gegen die es in Form eines insektiziden Saatbeizmittels angewendet werden kann (Lange, Carlson und Leach[1]), gegen die Kohlfliege (*Hylemyia brassicae*) (Eide[2]) sowie gegen den Kartoffelkäfer (*Leptinotarsa decemlineata*) und dessen Larve (Horber[3]). Da Dieldrin jedoch andere wichtige Kartoffelschädlinge, wie zum Beispiel Blattläuse und Zikaden, nicht erfasst, konnte es sich in Ländern, wo diese von Bedeutung sind, im Kartoffelbau gegenüber den DDT-Präparaten nicht durchsetzen.

Eine grosse Rolle spielte Dieldrin während einiger Zeit bei der Bekämpfung resistenter Fliegen, das heisst solcher Fliegenstämme, die gegenüber Dichlordiphenyltrichloräthan und anderen chlorierten Kohlenwasserstoffen resistent geworden waren, jedoch auf Dieldrin anfänglich sehr gut ansprachen. Interessanterweise wurde jedoch sowohl in den USA als auch in der Schweiz und in anderen Ländern die Beobachtung gemacht, dass die resistenten Fliegen nicht nur in überraschend kurzer Zeit auch gegen dieses Insektizid unempfindlich wurden, sondern dass Dieldrin offenbar einer der stärksten Resistenzbildner unter den chlorierten Kohlenwasserstoffen ist. So konnte Kocher in den Geigy-Laboratorien bei normal sensiblen Fliegen mit Dieldrin bereits nach 4 Generationen einen hohen Resistenzgrad erzielen, der sich nachher auch gegen eine ganze Anzahl weiterer Insektizide auf Basis chlorierter Kohlenwasserstoffe äusserte. Dieser Laborbefund wurde durch die Praxis in drastischer Weise bestätigt, indem es zum Beispiel in der Schweiz nach Anwendung von Dieldrinpräparaten in einigen Gegenden, wie im Wallis, nach relativ kurzer Zeit nicht mehr möglich war, die Fliegen mit Insektiziden auf Basis chlorierter Kohlenwasserstoffe zu bekämpfen. Ähnliche Beobachtungen wurden auch in den USA gemacht (Hansens[4]; Goodwin und Schwardt[5]). Bruce[6] konnte im Labor mit Dieldrin bei einem Fliegenstamm den bis jetzt höchsten je beobachteten Resistenzgrad gegenüber einem Insektizid erzielen. Angesichts dieser Eigenschaft des Dieldrins können die Bestrebungen, Dieldrinpräparate jetzt auch zur Bekämpfung der Malariaüberträger, der Anophelen, einzusetzen, wie aus neueren Publikationen von Davidson[7] und Davidson, Burnett[8] entnommen werden kann, nur mit grösster Besorgnis verfolgt werden. Sollte nämlich die Anwendung von Dieldrin nicht nur bei Fliegen, sondern auch bei andern Dipteren, wie den Anophelen, zu rascher Resistenzausbildung polyvalenter Natur führen, so könnte dies für die Bekämpfung der Malaria die allerschwersten Konsequenzen haben.

In neuerer Zeit sind in den Laboratorien der Julius Hyman & Company zwei weitere Insektizide, *Endrin* (Compound *269*) und *Isodrin* (Compound *711*) entwickelt worden, bei denen es sich um Stereoisomere des Dieldrins bzw. Aldrins handelt. Die Toxizitätsdaten dieser beiden Produkte bewegen sich im Grössenbereich des Parathions; an der Ratte beträgt die akute orale $D.l._{50}$ des Endrins 10–12 mg/kg, jene des Isodrins 12–17 mg/kg. Über ihre insektiziden Eigenschaften ist noch wenig bekannt, da hierüber erst spärliche Angaben in der Literatur erschienen sind. Endrin wurde bisher vor allem in der Baumwollkultur eingehend geprüft, wo es sich nach Calhoun und Dunnan[1] gegen den Kapselkäfer (*Anthonomus grandis*) und gegen den Kapselwurm (*Heliothis armigera*) als wirksam erweisen soll. Ferner stellte Mitchener[2] in Versuchen fest, dass Endrin und Isodrin eine gute Wirkung gegen Larven und Puppen von *Aedes dorsalis*, den Überträger des Gelbfiebers, besitzen. In Vergleichsversuchen gegen normal sensible Stubenfliegen erwiesen sich Endrin und Isodrin bezüglich der Mortalitätswirkung dem Aldrin als unterlegen (Gersdorff, Mitlin und Nelson[3]).

Vor kurzem wurde von der Goodrich Chemical Company unter dem Namen «*Strobane*» ein neues Insektizid herausgebracht, bei dem es sich chemisch um ein chloriertes Terpen handeln soll, dessen genaue Struktur jedoch noch nicht bekanntgegeben wurde. Die ersten toxikologischen Untersuchungen zeigen, dass die Substanz sowohl akut wie chronisch als relativ ungefährlich betrachtet werden kann. Die akute orale $D.l._{50}$ wurde an der Ratte zu 200 mg/kg, am Meerschweinchen zu 250 mg/kg bestimmt (H. A. Shelanski und M. V. Shelanski[4]). Über die ersten Laborversuche mit «Strobane» gegen einige Haushaltschädlinge orientiert eine Publikation von Kent, Hazard und Thompson[5], doch kann man sich auf Grund der darin mitgeteilten Resultate kein Urteil über die insektiziden Eigenschaften des neuen Produkts bilden.

Die Erfahrungen, die in den letzten Jahren in aller Welt bei der Fliegenbekämpfung mit Kontaktinsektiziden aus der Gruppe der chlorierten Kohlenwasserstoffe gemacht wurden, haben gezeigt, dass alle Mittel nach längerer oder kürzerer Zeit bei den Fliegen eine Resistenzausbildung bewirken, deren Überwindung heute zu einem der grössten Probleme der Schädlingsbekämpfung geworden ist. Das Problem der Insektizid-

[1] W. H. Lange, E. C. Carlson und L. D. Leach, J. Econ. Ent. *42*, 942 (1949).
[2] P. M. Eide, J. Econ. Ent. *43*, 899 (1950).
[3] E. Horber, Landwirtschaftl. Jb. Schweiz *65*, 522 (1951).
[4] E. J. Hansens, J. Econ. Ent. *46*, 246 (1953).
[5] W. J. Goodwin und H. H. Schwardt, J. Econ. Ent. *46*, 299 (1953).
[6] W. N. Bruce, *Proceedings Sixth Annual Meeting North Central States Branch American Association of Economic Entomologists*, (Toledo 1951) S. 18.
[7] G. Davidson, Nature *170*, 702 (1952).
[8] G. Davidson und G. F. Burnett, Nature *170*, 893 (1952).

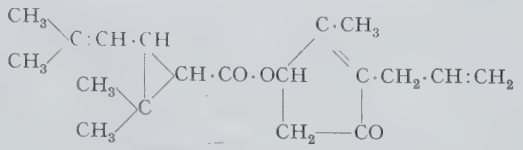
[1] S. L. Calhoun und E. D. Dunnan, J. Econ. Ent. *46*, 170 (1953).
[2] A. V. Mitchener, J. Econ. Ent. *46*, 164 (1953).
[3] W. A. Gersdorf, N. Mitlin und R. H. Nelson, U.S. Dep. Agric. Bur. Ent. Plant Quar. E-843 (1952).
[4] H. A. Shelanski und M. V. Shelanski, Soap San. Chem. *29*, Nr. 7, 129 (1953).
[5] D. L. Kent, F. D. Hazard und F. Thompson, Soap San. Chem. *29*, Nr. 6, 157 (1953).

resistenz wird zur Zeit in der ganzen Welt von vielen Arbeitsgruppen intensiv bearbeitet, wovon eine grosse Zahl von Publikationen zeugt, auf die im Rahmen dieser Arbeit nicht eingetreten werden kann. Wer sich eingehender dafür interessiert, sei auf die zusammenfassenden Darstellungen von HARRISON[1] und SPINDLER und BUXTORF[2] verwiesen.

Synthetische Pyrethrine

Wir haben weiter oben bei der Behandlung des Pyrethrums schon darauf hingewiesen, welchem enormen Interesse die wissenschaftliche Bearbeitung dieses Insektizids in den USA als dem Hauptabnehmerland begegnete und wie intensiv an der Erforschung der Konstitution des Pyrethrums gearbeitet wurde, in der Hoffnung, dass es nach Aufklärung der Struktur möglich wäre, die wirksamen Prinzipien der Pyrethrumblüten auf rein synthetischem Wege darzustellen. Diese Arbeiten wurden auch nach dem Aufkommen der DDT-Präparate und der neueren Insektizide fortgesetzt und führten im Jahre 1949 zu einem Teilerfolg, als es SCHECHTER, LAFORGE und GREEN, drei Wissenschaftlern des U.S. Dep. of Agriculture, gelang, ein synthetisches Pyrethrin mit einer den natürlichen Pyrethrinen gleichwertigen Wirkung gegen Fliegen herzustellen, das in der Folge unter der Bezeichnung *Allethrin* in die Praxis eingeführt wurde. Der Name «Allethrin» wurde 1950 gewählt, um der Verwirrung in der Namengebung, die mit dem Erscheinen des neuen Insektizids in der Literatur einsetzte, ein Ende zu bereiten, wurden doch anfänglich für dieses Produkt alle möglichen Bezeichnungen, wie «pyrethrumähnlicher Ester», «sogenanntes synthetisches Pyrethrum», «Allyl-Homologes von Cinerin I» usw., gebraucht.

Wie bereits erwähnt, haben LAFORGE und BARTHEL[3] den Nachweis erbracht, dass ausser Pyrethrin I und Pyrethrin II als wirksame Bestandteile noch Cinerin I und Cinerin II in den Pyrethrumblüten enthalten sind. Im Jahre 1948 machten sich SCHECHTER, GREEN und LAFORGE an die Aufgabe, das Cinerin I, das eine einfachere Struktur und grössere Stabilität besitzt als die andern Komponenten, synthetisch herzustellen. Da vorher von englischer Seite (CAMPBELL und HARPER[4]) eine verbesserte Synthese der Chrysanthemummonocarbonsäure ausgearbeitet worden war, konnten die Arbeiten auf die Darstellung von Cinerolon, den alkoholischen Bestandteil von Cinerin I, beschränkt werden. Es gelang in der Folge SCHECHTER, GREEN und LAFORGE[1], das Allyl-Homologe von Cinerolon zu synthetisieren und daraus den Chrysanthemumsäureester herzustellen, der eine Allyl- an Stelle der Butenylseitenkette des natürlichen Cinerin I trägt[2] (daher der Name «Allethrin»). Demnach ist Allethrin der d,1-2-Allyl-4-oxy-3-methyl-2-cyclopenten-1-on-Ester der d,1-cis-trans-Chrysanthemummonocarbonsäure von der Summenformel $C_{19}H_{26}O_3$; seine Struktur ist folgende:



Die Synthese von Allethrin verläuft über 13 Stufen, wovon 6 Stufen zur Herstellung von Allethrolon, 6 weitere zur Synthese der Chrysanthemummonocarbonsäure und die Endstufe zur Veresterung dieser Zwischenprodukte notwendig sind. Für die Einzelheiten der Synthese und die einschlägige Literatur sei auf ein Sammelreferat von ROARK[3] verwiesen. Allethrin ist in Wasser unlöslich, lässt sich aber gut mit Mineralöl mischen. Bezüglich der chemischen Eigenschaften verhält sich Allethrin ähnlich wie die Pyrethrine; dank seiner stabileren Seitenkette ist es jedoch beständiger als diese.

Auch in toxikologischer Hinsicht entspricht Allethrin den Pyrethrinen (AMBROSE und ROBBINS[4]; CARPENTER, WEIL, POZZANI und SMITH[5]). LEHMAN[6] gibt als akute orale $D.l._{50}$ einen Wert von 680 mg/kg an. Hinsichtlich der chronischen Toxizität ist Allethrin ebenso harmlos wie die Pyrethrine.

Die eingehende biologische Prüfung des Allethrins und die mehrjährigen praktischen Erfahrungen, die mit den Allethrinpräparaten gemacht wurden, haben gezeigt, dass dieses «synthetische Pyrethrum» kein vollwertiger Ersatz für das Naturprodukt ist. So kann den zahlreichen Publikationen, in denen über Vergleichsversuche mit Allethrin und den Pyrethrinen berichtet wird, entnommen werden, dass das synthetische Produkt nur in der Wirkung gegen Fliegen den natürlichen Pyrethrinen gleichwertig ist, hingegen auf Schaben und andere Insekten bedeutend schwächer wirkt als die Pyrethrine (MOORE[7]). Auch in Kombination mit den gebräuchlichen Pyrethrumsynergisten konnte mit Allethrin im allgemeinen nicht die gleich gute Wirkung wie mit den entsprechenden Pyrethrin-

[1] C. M. HARRISON, Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. *46*, 255 (1952).

[2] M. SPINDLER und A. BUXTORF, *Geigy-Forschungsarbeiten auf dem Gebiete der Schädlingsbekämpfung.* 10 Jahre Geigy-Schädlingsbekämpfung (Basel 1953), nicht im Buchhandel.

[3] F. LAFORGE und W. BARTHEL, J. Org. Chem. *10*, 106, 114, 222 (1945).

[4] I. G. M. CAMPBELL und S. H. HARPER, Chem. Soc. J. 283 (1945).

[1] M. S. SCHECHTER, N. GREEN und F. B. LAFORGE, J. Amer. Chem. Soc. *71*, 1517, 3165 (1949).

[2] M. S. SCHECHTER, N. GREEN und F. B. LAFORGE, Agri. Chem. *4*, Nr. 6, 57 (1949).

[3] R. C. ROARK, U.S. Dep. Agric. Bur. Ent. Plant Quarantine E-846 (1952).

[4] A. M. AMBROSE und D. J. ROBBINS, Fed. Proc. *10*, 276 (1951).

[5] C. P. CARPENTER, C. S. WEIL, U. C. POZZANI und H. F. SMITH, Arch. Ind. Hyg. Occup. Med. *2*, 420 (1950).

[6] A. J. LEHMAN, Ass. Food Drug Officials US. *15*, 122 (1951).

[7] J. B. MOORE, J. Econ, Ent. *43*, 207 (1950).

Synergist-Präparaten erzielt werden (Jones, Schroeder, Incho[1]; Gersdorff, Nelson und Mitlin[2]; Incho und Greenberg[3]). In neueren Untersuchungen konnten jedoch Gersdorff, Mitlin und Gertler[4] zeigen, dass gewisse N-substituierte Piperonylamide, welche die den meisten Pyrethrumsynergisten gemeinsame Methylendioxyphenylgruppe aufweisen, die Wirkung des Allethrins beträchtlich zu verbessern vermögen. Trotzdem Allethrin den natürlichen Pyrethrinen im allgemeinen in der Wirkung etwas unterlegen ist, vermochte es sich jedoch in den USA in der Praxis durchzusetzen und konnte die natürlichen Pyrethrinpräparate auf vielen Applikationsgebieten zurückdrängen, nicht zuletzt dank seinem niedrigeren Preis, der trotz der komplizierten Synthese unter demjenigen der natürlichen Pyrethrine liegt.

Nachdem Gersdorff[5] als erster über die insektiziden Eigenschaften des Allethrins und weiterer synthetischer Pyrethrine berichtet hatte und nach der Bekanntgabe der Herstellungsmethode, setzte in den USA und in Japan eine intensive Bearbeitung dieser neuen Forschungsrichtung ein. Es wurden zahlreiche analoge Verbindungen hergestellt, von denen jedoch bis heute einzig das von Matsui *et al.*[6] synthetisierte *Furethrin*, das an Stelle der Allylgruppe des Allethrins eine 2-Furfuryl-Seitenkette trägt, erfolgversprechend zu sein scheint, wie die biologischen Untersuchungen von Gersdorff und Mitlin[7] zeigen.

Organische Phosphorverbindungen

Als ausserordentlich fruchtbar für die Entwicklung neuer Insektizide erwies sich die Bearbeitung der organischen Phosphorverbindungen, eines früher wenig beachteten Grenzgebietes zwischen der anorganischen und organischen Chemie. Es sei an dieser Stelle vorweggenommen, dass das Gebiet der organischen Phosphorverbindungen sich nicht nur für den Pflanzenschutz als sehr aussichtsreich erwies, sondern auch die Aufmerksamkeit der Pharmakologen und Mediziner in starkem Masse auf sich zog. Wenn auch diese Arbeitsrichtung heute eng mit dem Namen Schrader verknüpft ist, so muss doch darauf hingewiesen werden, dass bereits gewisse Ansätze auf diesem Gebiet vorhanden waren, bevor sich Schrader 1934 mit seinen Mitarbeitern in den Bayer-Werken Leverkusen und Elberfeld an die Arbeit machte, aus einheimischen Rohstoffen rein synthetische Produkte als Ersatz für die pflanzlichen Insektizide Nikotin, Rotenon und Pyrethrum aufzubauen, für deren Bezug Deutschland damals auf Importe angewiesen war.

So war durch Wissing in der deutschen Patentliteratur 1925 beschrieben worden, dass Trikresylphosphat eine insektizide Wirkung besitzt und zur Insektenvertilgung verwendet werden kann (DRP. 462688; ausgelegt 1928; Frdl. *16*[2]; 2276). Hartzell[1] konnte 1934 bei seinen histopathologischen Untersuchungen über die Wirkung von Insektiziden auf verschiedene Insektenarten bei Mehlkäferlarven (*Tenebrio molitor*), die durch Trikresylphosphat getötet worden waren, einen pathologischen Befund in den Ganglien des Zentralnervensystems erheben. Trikresylphosphat scheint sich jedoch als Insektizid nicht bewährt zu haben.

Von Lommel, Münzel, Hentrich und Hardtmann von der IG. Farbenindustrie sind 1926 verschiedene Phosphorsäureester als Mottenschutzmittel zum Patent angemeldet worden (DRP. 480180; ausgelegt 1929; Frdl. *16*[2]; 2236).

Die Dow Chemical Company hat 1935 in den USA Phosphorsäuretriarylester unter anderem als Holzschutzmittel mit fungiziden Eigenschaften unter Patentschutz gestellt (USP. 2071323; veröffentlicht 1937).

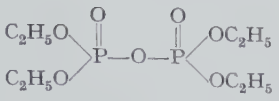
Dies war gewissermassen die Ausgangssituation für die Forschung auf dem Gebiete der organischen Phosphorverbindungen.

Schrader[2] hat in der Folge dieses Gebiet erfolgreich weiterbearbeitet und die Erkenntnisse, die bei der Erschliessung dieser neuen Stoffklasse gewonnen wurden, in einer schönen Monographie zusammengestellt, an die wir uns im folgenden bei der Behandlung der Materie in grossen Zügen halten wollen. Etwas gekürzte Darstellungen sind von Schrader in der Zeitschrift für angewandte Entomologie[3] und in den Höfchen-Briefen der Bayer-Pflanzenschutzabteilung[4] erschienen.

Im Verlaufe der Arbeiten über organische Phosphorverbindungen begann Schrader 1938 mit der Herstellung der Pyrophosphorsäure-tetraalkylester. Es sei bei dieser Gelegenheit erwähnt, dass von Du Pont de Nemours schon 1936 in den USA langkettige aliphatische Ester von Thiophosphorsäuren unter anderem als Schädlingsbekämpfungsmittel patentiert worden sind (USP. 2063629). Von den vielen von Schrader hergestellten Pyrophosphorsäureestern stach vor allem der nach einem neuen Verfahren synthetisierte *Pyrophosphorsäure-tetraäthylester*

[1] H. A. Jones, H. O. Schroeder, H. H. Incho, Soap San. Chem. *26*, Nr. 8, 106 (1950).
[2] W. A. Gersdorff, R. H. Nelson und N. Mitlin, J. Econ. Ent. *44*, 921 (1951).
[3] H. H. Incho und H. Greenberg, J. Econ. Ent. *45*, 794 (1952).
[4] W. A. Gersdorff, N. Mitlin und S. I. Gertler, U.S. Dep. Agri. Bur. Ent. Plant Quarantine E-848, 1952.
[5] W. A. Gersdorff, J. Econ. Ent. *42*, 532 (1949).
[6] M. Matsui *et al.*, J. Amer. Chem. Soc. *74*, 2181 (1951).
[7] W. A. Gersdorff und N. Mitlin, J. Econ. Ent. *45*, 849 (1952).

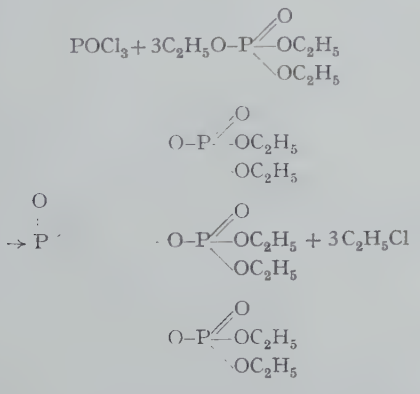
[1] A. Hartzell, Contribut. Boyce Thompson Inst. *6*, 211 (1934).
[2] G. Schrader, *Die Entwicklung neuer Insektizide auf Grundlage organischer Fluor- und Phosphorverbindungen*, 2. erweiterte Auflage. Monographien zu «Angewandte Chemie» und «Chemie-Ingenieur-Technik» Nr. 62 (1952).
[3] G. Schrader, Z. angew. Entomol. *33*, 328 (1951).
[4] G. Schrader, Höfchen-Briefe *5*, 45 (1952).



durch seine sehr starke kontaktinsektizide Wirkung hervor. Dieser Ester ist vor SCHRADER von anderen Autoren wiederholt dargestellt und in der Literatur beschrieben worden, am eingehendsten wohl von NYLÉN[1], ohne dass diese Autoren jedoch die insektiziden Eigenschaften des Esters erkannt hätten. Auf Grund der bereits 1938 festgestellten starken kontaktinsektiziden Eigenschaften des Pyrophosphorsäure-tetraäthylesters wurden umfangreiche chemische, pharmakologische, toxikologische und biologische Untersuchungen angestellt, deren Ergebnisse folgendermassen zusammengefasst werden können (etwas gekürzt nach SCHRADER): 1. Der Pyrophosphorsäure-tetraäthylester ist ein Säureanhydrid und unterliegt als solches der hydrolytischen Spaltung. 2. Dieser Ester ist ein sehr starkes Gift für Warmblüter. Nach GROSS beträgt die letale Dosis an der weissen Maus subkutan 1 mg/kg. LEHMAN[2] gibt eine akute orale D.l.$_{50}$ von 1,2 mg/kg für die Ratte an. 3. Die Substanz zeigt bereits in einer wässrigen Verdünnung von 0,01 bis 0,001% sehr starke kontaktinsektizide Eigenschaften gegen Blattläuse, junge Raupen und Spinnmilben.

Allerdings müssen die hergestellten Spritzlösungen sofort appliziert werden, da die hydrolytische Spaltung des Esters so schnell einsetzt, dass nach 2 h nur noch die Hälfte der Anfangskonzentration vorhanden ist. Dieser Pyrophosphorsäure-tetraäthylester ist seither in der einschlägigen amerikanischen und englischen Literatur unter der Bezeichnung *TEPP* (*Tetraäthyl-pyrophosphat*) bekanntgeworden.

Zu einer weiteren sehr interessanten Körperklasse gelangte SCHRADER, als er die Möglichkeit der Umesterung von Triäthylphosphat mit Phosphoroxychlorid untersuchte. Es stellte sich heraus, dass 1 Mol Phosphoroxychlorid unter den gewählten Bedingungen mit 3 Molen Triäthylphosphat in folgender Weise reagiert:

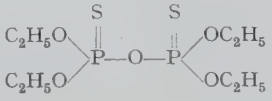


[1] P. NYLÉN, *Studien über organische Phosphorverbindungen.* Dissertation. Uppsala 1930.

[2] A. J. LEHMAN, Ass. Food Drug Officials US. *15*, 122 (1951).

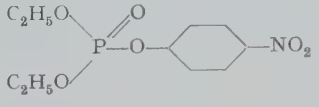
Unter der angeführten Strukturformel wurde die Herstellung dieser Verbindung 1942 veröffentlicht. Das neue Produkt besass eine sehr gute Wirkung gegen Blattläuse, Spinnmilben und Raupen; es wurde daher 1944 unter dem Namen «*Bladan*» als vollwertiger Ersatz für das Nikotin-Blattlausmittel «Venetan» in den Handel gebracht. Später konnten HALL und JACOBSON[1] in einer ausgezeichneten Arbeit zeigen, dass «Bladan» ein Gemisch von Verbindungen ist, dessen wirksamer Bestandteil der Pyrophosphorsäure-tetraäthylester ist, der je nach der Herstellungsmethode in grösseren oder kleineren Mengen in dem mit «Bladan» bezeichneten Präparat vorhanden ist. In der Literatur wird heute ein technisches Gemisch, das bis zu 20% Pyrophosphorsäure-tetraäthylester enthält, als *Hexaäthyl-tetraphosphat* (*HETP*) bezeichnet, während Wirkstoffgemische, die über 40% Pyrophosphorsäure-tetraäthylester enthalten, die Bezeichnung *Tetraäthyl-pyrophosphat* (*TEPP*) erhalten haben. Genau wie der Pyrophosphorsäure-tetraäthylester ist «Bladan» der Hydrolyse unterworfen. Dies hat Vorteile und Nachteile. Der Vorteil liegt auf toxikologischem Gebiet, da die mit HETP behandelten Pflanzen rasch entgiftet werden (an der weissen Maus wirken subkutan 2-3,5 mg/kg in wenigen Tagen tödlich; nach LEHMAN[2] beträgt die akute orale D.l.$_{50}$ an der Ratte 7 mg/kg). Als Nachteile sind zu betrachten: 1. Rasches Zersetzen der fertigen Spritzbrühe. 2. Mangelhafte Dauerwirkung. 3. Unverträglichkeit mit alkalisch reagierenden Pflanzenschutzmitteln (Kupferkalk; Bordeauxbrühe).

Auf der Suche nach wasser- und kalkbeständigen «Bladanen» gelangte SCHRADER zu dem als Ester 19 bezeichneten *Pyrothiophosphorsäure-tetraäthylester*,



der völlig beständig gegen Wasser und weitgehend beständig gegen Alkalien ist. Die Toxizität wurde an der Maus subkutan zu etwa 8 mg/kg bestimmt. In den im Jahre 1944 durchgeführten biologischen Untersuchungen liess der Ester 19 eine sehr gute Wirkung gegen Spinnmilben und auch gegen Mückenlarven erkennen. In Form der «Bladafum»-Dose wird der Ester 19 heute als Verräucherungsmittel zur Vernichtung der Roten Spinne in Gewächshäusern praktisch verwendet.

Die weitere Bearbeitung dieser Stoffklasse führte in der Folge zur Herstellung der Präparate «E 600» und «E 605». Das mit «E 600» bezeichnete Präparat,

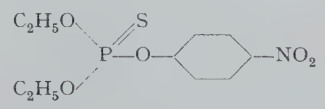


[1] S. A. HALL und M. JACOBSON, Ind. Eng. Chem. *40*, 694 (1948).

[2] A. J. LEHMAN, Ass. Food Drug. Officials US. *15*, 122 (1951).

in der Folge von den Amerikanern *Para-oxon* genannt, war als Verbindung schon früher dargestellt und beschrieben worden (Rapp[1]; vgl. Hoeflake[2]). «E 600» wurde 1944 von Kükenthal im Laboratorium und 1945 von Andersen und Unterstenhöfer in Freilandversuchen eingehend gegen saugende und fressende Insekten getestet, wobei es eine hervorragende Wirkung gegen fast alle bekannten Insekten zeigte. Nach dem Vorliegen der toxikologischen Unterlagen musste jedoch von einer Anwendung dieses Präparates als Pflanzenschutzmittel abgesehen werden. Hecht stellte nämlich fest, dass «E 600» durch die menschliche Haut dringt und für Warmblüter ausserordentlich toxisch ist (0,6–0,8 mg/kg wirken bei der Maus subkutan tödlich). Da «E 600» jedoch interessante pharmakologische Eigenschaften zeigte, wurde es von dieser Seite her intensiv weiterbearbeitet (vgl. Wirth[3]). Es zeigte sich dabei, dass das «E 600» hinsichtlich seiner pharmakologischen Wirkung grosse Ähnlichkeit mit dem in der Augenheilkunde viel gebrauchten Physostigmin (Eserin) besitzt. Darauf wurde das «E 600» als Ersatz für Eserin in die klinische Prüfung gegeben, die zu so günstigen Resultaten führte, dass das Produkt «E 600» im Jahre 1948 unter dem Namen «Mintacol-Augentropfen» als pharmazeutisches Präparat in den Handel eingeführt werden konnte. Das Präparat wird bei beginnendem oder bereits entstandenem Glaukom gegeben, um den intraokularen Druck herabzusetzen.

Der dem «E 600» entsprechende Thiophosphorsäureester wurde von Schrader in der zweiten Hälfte des Jahres 1944 durch Umsetzen des Diäthylthiophosphorsäuremonochlorids mit p-Nitrophenol-Natrium hergestellt. Dieser mit «E 605» bezeichnete Ester



ist in reiner Form eine gelbliche Flüssigkeit, die bei +6°C kristallin erstarrt. Der Dampfdruck beträgt 0,0006 mm Hg bei 24°C. Der Siedepunkt von «E 605» liegt bei einem Druck von 0,6 mm Hg bei 157–162°C. Der errechnete Siedepunkt der Reinsubstanz beträgt 375°C bei 760 mm Hg. Die Löslichkeit in Wasser ist sehr gering, löslich ist «E 605» dagegen in den meisten organischen Lösungsmitteln, wenig löslich ist es in Petroläther.

Die von Kükenthal im Herbst 1944 im biologischen Institut Leverkusen durchgeführte insektizide Prüfung und die später von Unterstenhöfer auf dem Versuchsgut «Höfchen» der Farbenfabriken Bayer angestellten Freilandversuche liessen bald erkennen, dass im «E 605» ein Insektizid von ausserordentlich starker Wirksamkeit und sehr breitem Wirkungsspektrum vorliegt. Das Präparat vereinigt in sich die Eigenschaften eines Kontakt-, Frass- und Gasgiftes. In der Folge wurde der *0,0-Diäthylthiophosphorsäure-0-p-nitrophenylester* bzw. *Diäthyl-p-nitrophenylthiophosphat*, wie die Substanz noch bezeichnet wird, auch von amerikanischen Firmen hergestellt und kam in den USA und auch in andern Ländern unter dem Namen *Parathion* in den Handel. Die seither in aller Welt gemachten Erfahrungen zeigen, dass Parathion in der Reihe der organischen Phosphorsäureverbindungen zweifellos eine dominierende Stellung einnimmt. Von allen Insektiziden weist Parathion wohl das breiteste Wirkungsspektrum auf, wobei es gegen die meisten Insekten eine geradezu fulminante Wirkung entwickelt, was natürlich neben grossen Vorteilen auch schwere Nachteile bietet. Es sei hier nur an die Nützlingsfauna erinnert. Ausserordentlich wirksam ist Parathion gegen Blattläuse, Spinnmilben und Sägewespen, die bekanntlich von den DDT-Insektiziden nicht erfasst werden. Die Parathion-Präparate stellen daher in manchen Teilen eine wertvolle Ergänzung zu den DDT-Produkten dar. Die Anwendung beschränkt sich jedoch auf die Landwirtschaft. In den letzten Jahren stösst jedoch die Bekämpfung der Spinnmilben mit Parathionpräparaten in den USA und Kanada, aber auch in Deutschland und in andern Ländern, auf erhebliche Schwierigkeiten, weil sich bei verschiedenen Spinnmilbenarten, hauptsächlich bei *Tetranychus bimaculatus*, parathionresistente Stämme ausbildeten, was die Verwendung von spezifischen Akariziden notwendig machte (siehe S. 128 ff.) (Morgan und Downing[1]; Garman[2]; English[3]; Smith und Fulton[4]; Dosse[5]). Für die Hygiene und Veterinär-Hygiene kommen Parathionpräparate wegen ihrer starken Giftigkeit und relativ kurzen Dauerwirkung nicht in Betracht. Parathion ist in unverdünnter Form für den Warmblüterorganismus ein starkes Gift, wobei es nicht nur bei oraler Einnahme, sondern auch bei kutaner Einwirkung und *per inhalationem* zu gefährlichen Intoxikationen kommen kann, sofern nicht gewisse elementare Vorsichtsmassnahmen beachtet werden. Je nach der Verabreichungsform und Tierart schwanken die in der Literatur als akute orale $D.l._{50}$ angegebenen Werte zwischen 3 und ungefähr 20 mg/kg (vgl. Spindler[6]).

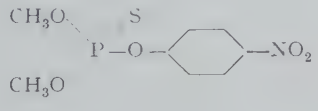
Mit andern insektizid wirksamen organischen Phosphorsäureverbindungen hat Parathion die Eigenschaft gemeinsam, dass es sowohl beim Insekt als auch beim Warmblüter die Cholinesterase blockiert, worauf sicher zum Teil seine Wirkung beruht, wie die unzähligen hierüber angestellten Untersuchungen zeigen (Hoff-

[1] M. Rapp, Ann. *224*, 156 (1884).
[2] R. Hoeflake, Rec. Trav. chim. *36*, 61 (1917).
[3] W. Wirth, Arch. exp. Pathol. Pharmakol. *207*, 547 (1949).

[1] C. V. G. Morgan und R. S. Downing, Canad. Ent. *82*, 44 (1950).
[2] P. Garman, J. Econ. Ent. *43*, 53 (1950).
[3] L. L. English, J. Econ. Ent. *43*, 838 (1950).
[4] F. F. Smith und R. A. Fulton, J. Econ. Ent. *44*, 229 (1951).
[5] G. Dosse, Höfchen-Briefe *5*, 238 (1952).
[6] M. Spindler, Praxis *38*, 936 (1949).

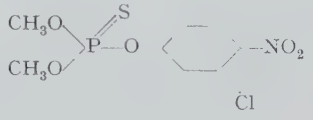
MANN[1]; DU BOIS, DOULL, SALERNO und COON[2]; LORD und POTTER[3]; HECHT und WIRTH[4]; CHAMBERLAIN und HOSKINS[5]; DIGGLE und GAGE[6]; WOODCOCK und STRINGER[7]; DUSPIVA[8]; ALDRIGE und BARNES[9]; MYERS, MENDEL, GERSMANN und KETELAAR[10]; HOPF[11]; WIRTH[12]). Die verschiedenen Phosphorsäureester besitzen jedoch eine durchaus spezifische und unterschiedliche Hemmwirkung auf die Cholinesterase verschiedener Tierarten, was anderseits gewisse Rückschlüsse auf die Spezifität der echten Cholinesterasen verschiedener Tierarten erlaubt (vgl. hierüber die Arbeiten von METCALF und MARCH[13]). Die beim Warmblüter bei einer Parathionvergiftung beobachteten Vergiftungssymptome sind zum grössten Teil die Folge der Cholinesteraseblockierung bzw. der dadurch bedingten Anhäufung von Acetylcholin, wodurch es zu Störungen von seiten des parasympathischen Nervensystems kommt. Die Vergiftungssymptome können durch Atropin oder noch besser durch «Parpanit» behoben werden (WILHELMI und DOMENJOZ[14]). Der Wirkungsmechanismus des Parathions beim Warmblüter und Insekt war Gegenstand zahlreicher Publikationen, scheint jedoch in seinen Einzelheiten noch keineswegs geklärt zu sein (ein grosser Teil dieser Arbeiten findet sich in der Monographie von SCHRADER zusammengestellt). Wie auf andern Gebieten der Biologie werden neuerdings derartige Untersuchungen unter Verwendung von radioaktiven Isotopen durchgeführt (LOCKAU, LÜDICKE, WEYGAND[15]; LÜDICKE[16]).

Bei der systematischen Abwandlung des Parathionmoleküls wurden grösstenteils Verbindungen mit schwächerer oder keiner insektizider Wirkung erhalten. Einzig der dem Parathion entsprechende Methylester



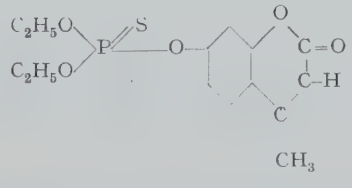
zeigt gegen verschiedene Schädlinge eine annähernd so gute Wirksamkeit wie Parathion und weist gegenüber diesem ausserdem den Vorteil auf, dass er für Warmblüter weniger giftig ist. Nach SCHRADER[1] beträgt der toxische Wert an der Maus subkutan 50–100 mg/kg. Diese geringe Toxizität gab Veranlassung, dass Mischpräparate auf Grundlage des Dimethyl- und Diäthylesters entwickelt wurden. So befindet sich in den USA unter der Markenbezeichnung «*Metacide*» (Pittsburgh Agricultural Chemical Co.) ein Produkt im Handel, das 20% Parathion und 80% Dimethylparathion enthält. Nach einer Angabe der Farbenfabriken Bayer, Leverkusen[2], sollen auch die von ihr in den Handel gebrachten «E 605»-Präparate als Wirksubstanz zur Hauptsache Dimethyl-p-nitrophenyl-thiophosphat und nur einen geringen Zusatz von Diäthyl-p-nitrophenylthiophosphat enthalten.

Erst vor kurzem ist von SCHRADER ein chloriertes Derivat des Methyl-Parathions, das O,O-Dimethyl-O-(3-chlor-4-nitrophenyl)-thiophosphat, entwickelt wor-



den, das in den USA unter dem Namen «*Chlorthion*» (Bayer 22/190) bekanntgeworden ist. Die Substanz weist die für einen Phosphorsäureester interessante Eigenschaft auf, dass sie für Warmblüter sehr wenig giftig ist. Nach DUBOIS *et al.*[3] beträgt die akute orale Toxizität ($D.l._{50}$) an der Ratte 1500 mg/kg. Chlorthion wurde bisher vor allem gegen Baumwollschädlinge geprüft und soll nach den ersten vorläufigen Literaturangaben gegen den Kapselkäfer (*Anthonomus grandis*) sehr gut wirksam sein[4]. Ferner wurden mit Chlorthion an der Versuchsstation in Riverside, Kalifornien, erfolgversprechende Resultate bei der Fliegenbekämpfung erhalten[5].

Interessanterweise wirkt Parathion nicht gegen den Kartoffelkäfer. Bei der weiteren Bearbeitung der «E-605»-Reihe gelangte SCHRADER Anfang 1947 zu dem mit «*E 838*» bezeichneten Diäthoxythiophosphorsäureester des 4-Methyl-7-oxycumarins,



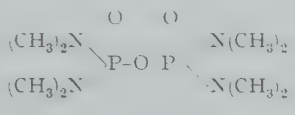
[1] I. HOFFMANN, Arch. exper. Path. Pharmakol. *208*, 183 (1949).
[2] K. P. DUBOIS, J. DOULL, P. R. SALERNO und J. M. COON, J. Pharm. Exper. Therap. *95*, 79 (1949).
[3] K. A. LORD und C. POTTER, Nature *166*, 893 (1950); Ann. Appl. Biol. *38*, 495 (1951).
[4] G. HECHT und W. WIRTH, Arch. exper. Path. Pharmakol. *211*, 264 (1950).
[5] W. F. CHAMBERLAIN und W. M. HOSKINS, J. Econ. Ent. *44*, 177 (1951).
[6] W. M. DIGGLE und J. C. GAGE, Nature *168*, 998 (1951); Biochem. J. *49*, 491 (1951).
[7] D. WOODCOCK und A. STRINGER, Ann. Appl. Biol. *38*, 111 (1951).
[8] F. DUSPIVA, Mitt. biol. Zentr.-Anst. Land- und Fortswirtschaft Berlin *70*, 91. (1951)
[9] W. N. ALDRIDGE und J. M. BARNES, Nature *169*, 345 (1952).
[10] D. K. MYERS, B. MENDEL, H. R. GERSMANN und J. A. A. KETELAAR, Nature *170*, 805 (1952).
[11] H. S. HOPF, Ann. Appl. Biol. *39*, 193 (1952).
[12] W. WIRTH, Klin. Wschr. *30*, 1054 (1952).
[13] R. L. METCALF und R. B. MARCH, J. Econ. Ent. *42*, 721 (1949); *43*, 670 (1950).
[14] G. WILHELMI und R. DOMENJOZ, Arch. int. pharmacodyn. *86*, 321 (1951).
[15] S. LOCKAU, M. LÜDICKE und F. WEYGAND, Naturwiss. *38*, 350 (1951).
[16] M. LÜDICKE, Z. Pflanzenkrankh. Pflanzenschutz *59*, 451 (1952).

[1] G. SCHRADER, *Die Entwicklung neuer Insektizide auf Grundlage organischer Fluor- und Phosphorverbindungen*, 2. erweiterte Auflage. Monographien zu «Angewandte Chemie» und «Chemie-Ingenieur-Technik» Nr. 62 (1952).
[2] Höfchen-Briefe *2*, Heft 3, 4 (1949).
[3] K. P. DUBOIS, J. DOULL, J. DEROIN und O. K. CUMMINGS, Arch. Ind. Hyg. Occupat. Med. *7*, 350 (1953).
[4] Agri. Chem. *8*, Nr. 1, 34 (1953).
[5] Agri. Chem. *8*, Nr. 10, 102 (1953).

der sich als ein typisches, selektiv wirkendes Frassgift gegen Kartoffelkäfer erwies und später unter der Bezeichnung «*Potasan*» versuchsweise in den Handel kam. Ein Potasanstäubemittel wies jedoch in Vergleichsversuchen, in denen an der Landwirtschaftlichen Versuchsanstalt Zürich-Oerlikon 1949/50 verschiedene Insektizide zur Kartoffelkäferbekämpfung geprüft wurden, eine ungenügende Wirkung auf (Horber[1]).

Von besonderem Interesse für den Chemiker und den Biologen ist die Tatsache, dass bei der Erschliessung des Gebietes der organischen Phosphorsäureverbindungen Substanzen mit «innertherapeutischer» Wirkung aufgefunden wurden. So wurden bei der Suche nach stabileren Abkömmlingen des Pyrophosphorsäure-tetraäthylesters die Äthoxylgruppen durch Dimethylaminogruppen ersetzt, wodurch neuartige Verbindungen erhalten wurden, die eine wesentlich verbesserte Wasserbeständigkeit zeigen und auch weniger giftig sind als der Pyrophosphorsäure-tetraäthylester. Die Toxizitätsdaten dieser stickstoffhaltigen Derivate des Pyrophosphorsäure-tetraäthylesters bewegen sich bei der weissen Maus subkutan zwischen 3–18 mg/kg. Interessanterweise entfalten alle diese Verbindungen bei lebenden Pflanzen eine starke innertherapeutische Wirksamkeit, wie Schrader zusammen mit Kükenthal in den Jahren 1941/42 feststellte.

Von den Vertretern dieser Körperklasse hat das *Octamethyl-tetra-pyrophosphorsäureamid* (*OMPA*) inzwischen praktische Anwendung gefunden.

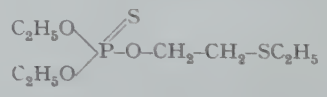


Das von der Pest Control Ltd., Cambridge, unter dem Namen «*Pestox 3*» bzw. «*Schradan*» in den Handel gebrachte Produkt enthält neben weiteren organischen Phosphorverbindungen, wie zum Beispiel Triphosphorsäurepentadimethylamid, als Wirksubstanz zur Hauptsache *Octamethyl-tetra-pyrophosphorsäureamid* von obiger Struktur (Hartley *et al.*[2]). Die biologischen Wirkungen dieses Produktes wurden hauptsächlich von englischer und amerikanischer Seite eingehend untersucht und sind in einer grösseren Zahl grundlegender Publikationen beschrieben. Es sei hier nur auf die wichtigsten Arbeiten verwiesen (Ripper *et al.*[3]; Ivy *et al.*[4]; Wallace[5]; Bronson und Dudley[6]; Anthon[1]; Jefferson[2]; Casida *et al.*[3]; Metcalf und March[4]).

In der englischen und amerikanischen Literatur werden nach einem Vorschlag von Martin und Shaw[5] Insektizide, die von den Pflanzen aufgenommen und während längerer Zeit in den «Systemen» der Pflanzen verweilen können, als «systemic insecticides» bezeichnet (vgl. auch Martin[6] und Bennett[7]). Der Ausdruck «systemische Insektizide» hat inzwischen auch in die deutsche Literatur Eingang gefunden.

Nach Ripper, Greenslade und Hartley[8] ist OMPA ein selektiv wirkendes Blattlausmittel, das nur eine geringe oder keine kontaktinsektizide Wirkung besitzt, hingegen beim Angiessen oder Bespritzen lebender Pflanzen durch die Wurzeln und durch die Blätter aufgenommen und in den Pflanzen fortgeleitet wird, wodurch diese während 3–4 Wochen für Blattläuse und auch für Spinnmilben giftig sind. Die geringe Toxizität von OMPA für Insekten bei direktem Kontakt beruht darauf, dass OMPA zuerst in der Pflanze in eine Anticholinesterasesubstanz umgewandelt werden muss, um seine Giftwirkung auf Insekten ausüben zu können (DuBois, Doull und Coon[9]). Als Besonderheit sei hier noch erwähnt, dass OMPA in den letzten Jahren mit Erfolg in die Therapie der *Myasthenia gravis*, einer schweren Muskelerkrankung, eingeführt wurde (Rider *et al.*[10]; Gregory *et al.*[11]).

Die weitere Forschung ergab, dass sich auch unter bestimmten aliphatischen Estern der Phosphor- und Thiophosphorsäure sehr wirksame Insektizide finden lassen. So wurde von Schrader und seinen Mitarbeitern eine ganze Reihe von Thiophosphorsäureestern von Glykolthioäthern dargestellt, von denen sich der Diäthylthionophosphorsäureester des β-Oxäthylthioäthyläthers als die wertvollste Verbindung erwies.



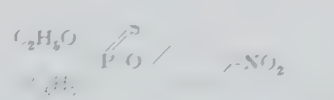
Diese zuerst unter den Nummern «*E 1059*» bzw. «*8169*», später unter der Handelsbezeichnung «*Systox*» bekanntgewordene Substanz entfaltet bei lebenden Pflanzen eine starke und lang anhaltende innertherapeutische Wirkung, wie sie vorher bei keiner andern organischen

[1] E. Horber, Landwirtschaftl. Jb. Schweiz *65*, 522 (1951).
[2] G. S. Hartley *et al.*, J. Sci. Food Agric. *2*, 303 (1951).
[3] W. E. Ripper, R. M. Greenslade und L. A. Lickerish, Nature *163*, 787 (1949). – W. E. Ripper, R. M. Greenslade und G. S. Hartley, Bull. Ent. Res. *40*, 481 (1950); J. Econ. Ent. *44*, 448 (1951).
[4] E. E. Ivy, W. Iglinsky und C. F. Rainwater, J. Econ. Ent. *43*, 620 (1950).
[5] P. Wallace, J. Econ. Ent. *44*, 224 (1951).
[6] T. E. Bronson und J. E. Dudley, J. Econ. Ent. *44*, 747 (1951).
[1] E. W. Anthon, J. Econ. Ent. *44*, 1012 (1951).
[2] R. N. Jefferson, J. Econ. Ent. *44*, 1021 (1951).
[3] J. E. Casida, R. K. Chapman und T. C. Allen, J. Econ. Ent. *45*, 568 (1952).
[4] R. L. Metcalf und R. B. March, J. Econ. Ent. *45*, 988 (1952).
[5] H. Martin und H. Shaw, BIOS Final Report *1946*, 1095.
[6] H. Martin, Ann. Appl. Biol. *36*, 153 (1949).
[7] S. H. Bennett, Ann. Appl. Biol. *36*, 160 (1949).
[8] W. E. Ripper, R. M. Greenslade und G. S. Hartley, Bull. Ent. Res. *40*, 481 (1950).
[9] K. P. DuBois, J. Doull und J. M. Coon, J. Pharm. Exper. Therap. *99*, 376 (1950).
[10] J. A. Rider, S. Schulman, R. B. Richter und H. C. Moeller, J. Amer. Med. Ass. *145*, 967 (1951).
[11] L. Gregory, E. F. Futch und C. T. Stone, Amer. J. Med. *13*, 423 (1932).

Phosphorverbindung beobachtet wurde. Die Toxizitätsdaten dieses innertherapeutischen Insektizids, das in den USA in Anlehnung an die dort gebräuchliche Bezeichnung O,O-Diäthyl-O-2-äthylmercapto-äthyl)-thiophosphat den neutralen Namen (common name) «*Demeton*» erhalten hat, bewegen sich ungefähr in der Grössenordnung des Parathions. WIRTH[1] gibt für eine gereinigte Probe des «Systox»-Wirkstoffs einen oralen D.l.$_{50}$-Wert von 7,5 mg/kg an der Ratte an. Der Wirkungsmechanismus des Demetons wurde von UNTERSTENHÖFER[2] und LUSIS[3] bearbeitet, scheint jedoch noch nicht restlos geklärt zu sein. Über die insektizide Wirksamkeit des Demetons orientieren bereits zahlreiche Arbeiten[4].

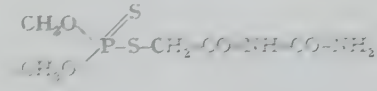
Unter den organischen Phosphorverbindungen wurden noch weitere Substanzen mit innertherapeutischer Wirkung aufgefunden, über die demnächst an anderer Stelle eine zusammenfassende Darstellung erscheint (SPINDLER[5]).

Das Gebiet der Phosphorsäureester wurde ausser in Deutschland auch in andern Ländern, hauptsächlich in den USA, aber auch in Forschungslaboratorien der Basler chemischen Industrie, intensiv bearbeitet, im Bestreben, zu Substanzen mit geringerer Toxizität, aber womöglich ähnlicher insektizider Wirksamkeit wie Parathion zu gelangen. Wenn dieses Ziel bisher auch nicht restlos erreicht wurde, so gingen aus diesen Arbeiten doch einzelne Verbindungen hervor, die zum Teil interessante Eigenschaften zeigen und praktische Bedeutung erlangt haben. Zu diesen gehört das von Du Pont de Nemours entwickelte *EPN*, das sich in seiner Konstitution vom Parathion nur dadurch unterscheidet, dass eine Äthoxylgruppe durch den Phenylrest ersetzt ist.



Nach METCALF und MARCH[1] erwies sich EPN im Laboratoriumsversuch gegen Bienen und Fliegen ungefähr als gleich wirksam wie Parathion und hemmte auch die Bienengehirncholinesterase im selben Ausmass, während es anderseits für die Mäusegehirn-Cholinesterase ein viel schwächerer Hemmstoff war als Parathion, was sich auch in seiner geringeren Toxizität für den Säugetierorganismus äussert (METCALF und MARCH[2]). BARNES[3] gibt als durchschnittliche orale Einzeldosis für männliche Ratten einen Wert von 40 mg/kg an. Dem EPN fehlt jedoch das breite Wirkungsspektrum des Parathions, es wird deshalb in der Praxis hauptsächlich als Moskitolarvizid[4] sowie als Akarizid, das heisst zur Bekämpfung der Spinnmilben, verwendet (für die Literatur sei auf das Kapitel über selektive Akarizide verwiesen).

Ähnliches gilt auch für die von der American Cyanamid Company entwickelten und auf breiter Grundlage geprüften Verbindungen, von denen als Prototyp die Struktur von *Nr. 3901* hier angeführt sei.



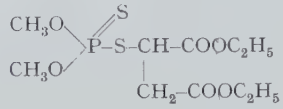
Wie die verschiedenenorts durchgeführten Versuche zeigen, zeichnen sich die Verbindungen von diesem Typus, bei denen ein Harnstoffrest über Schwefel mit dem Zentralatom Phosphor verknüpft ist, im allgemeinen ebenfalls nur durch eine akarizide Wirkung aus (DEAN[5]; MAGEE und GAINES[6]; CHAPMAN und LIENK[7]; BARNES[8]).

Zu einer interessanten Stoffklasse gelangte die American Cyanamid Company in neuerer Zeit, als sie Dithiophosphorsäurediester mit Malein- bzw. Fumarsäure und ihren Estern umsetzte. Von den auf diese

[1] W. WIRTH, Arch. exper. Path. Pharmakol. *217*, 144 (1953).
[2] G. UNTERSTENHÖFER, Z. Pflanzenkrankh. Pflanzenschutz *58*, 268 (1951).
[3] E. LUSIS, Höfchen-Briefe *5*, 225 (1952).
[4] O. JANCKE, Z. Pflanzenkrankh. Pflanzenschutz *58*, 179 (1951). – G. UNTERSTENHÖFER, Z. Pflanzenkrankh. Pflanzenschutz *58*, 265 (1951). – F. ZATTLER, Höfchen-Briefe *4*, 131 (1951). – W. HOFFERBERT und H. ORTH, Höfchen-Briefe *5*, 10 (1952). – E. SCHMIDT, Höfchen-Briefe *5*, 75 (1952). – G. H. C. BOSSE, Höfchen-Briefe *5*, 81 (1952). – G. DOSSE, Höfchen-Briefe *5*, 238 (1952). – G. SCHRADER, *Die Entwicklung neuer Insektizide auf Grundlage organischer Fluor- und Phosphorverbindungen*, Monographien zu «Angewandte Chemie» und «Chemie-Ingenieur-Technik», 2. erweiterte Auflage, Nr. 62 (1952). – W. RONNEBECK, Z. Pflanzenkrankh. Pflanzenschutz *59*, 12 (1952). – W. STEUDEL, Z. Pflanzenkrankh. Pflanzenschutz *59*, 118 (1952). – P. R. MILLER, Agri. Chem. *6*, Nr. 6, 63 (1951). – H. C. HACKETT, J. Econ. Ent. *44*, 192 (1951). – T. B. DAVICH und J. W. APPLE, J. Econ. Ent. *44*, 528 (1951). – T. E. BRONSON und J. E. DUDLEY: J. econ. Ent. *44*, 747 (1951). – E. W. ANTHON, J. Econ. Ent. *44*, 1012 (1951). – R. N. JEFFERSON, J. Econ. Ent. *44*, 1021 (1951). – G. P. WENE und A. S. WHITE, J. econ. Ent. *45*, 126 (1952). – D. ASHDOWN und H. B. CORDNER, J. Econ. Ent. *45*, 302 (1952). – J. P. CORKINS und H. N. METCALF, J. Econ. Ent. *45*, 326 (1952). – A. C. DOWDY und J. P. SLEESMAN, J. Econ. Ent. *45*, 640 (1952). – L. R. JEPPSON, M. J. JESSER und J. O. COMPLIN, J. Econ. Ent. *45*, 699 (1952). – J. C. GAINES, T. R. PRIMMER, M. E. MERKL und F. M. FULLER, J. Econ. Ent. *45*, 799 (1952). – W. CARTER, J. Econ. Ent. *45*, 981 (1952). – F. P. DEAN und E. J. NEWCOMER, J. Econ. Ent. *45*, 1068 (1952). – J. H. COCHRAN, J. Econ. Ent. *45*, 1085 (1952). – E. F. LASCHENBERG, J. Econ. Ent. *46*, 77 (1953). – H. W. HINTZ, J. Econ. Ent. *46*, 112 (1953). – R. N. HOFMASTER und D. E. GREENWOOD, J. Econ. Ent. *46*, 224 (1953). – G. S. LANGFORD, W. C. HARDING und B. S. LALL, J. Econ. Ent. *46*, 262 (1953). – A. C. DAVIS und K. G. SWENSON, J. Econ. Ent. *46*, 321 (1953). – C. R. CUTRIGHT, J. Econ. Ent. *46*, 379 (1953). – C. C. HAMILTON, J. Econ. Ent. *46*, 442 (1953). – D. W. HAMILTON und S. A. SUMMERLAND, J. Econ. Ent. *46*, 494 (1953). – D. W. DAVIS und A. C. SESSIONS, J. Econ. Ent. *46*, 526 (1953). – H. MÜHLMANN: Höfchen-Briefe *6*, 73 (1953). – H. HIRSCHMANN, Höfchen-Briefe *6*, 90 (1953). – G. UNTERSTENHÖFER, Höfchen-Briefe *6*, 121 (1953).
[5] M. SPINDLER, Z. Pflanzenkrankh. Pflanzenschutz (im Druck).

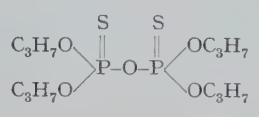
[1] R. L. METCALF und R. B. MARCH, J. Econ. Ent. *42*, 721 (1949).
[2] R. L. METCALF und R. B. MARCH, J. Econ. Ent. *43*, 670 (1950).
[3] J. M. BARNES, *Toxic Hazards of Certain Pesticides to Man* (World Health Organization, Geneva 1953).
[4] W. W. YATES und A. W. LINDQUIST, Mosquito News *12*, 247 (1952).
[5] R. W. DEAN, J. Econ. Ent. *43*, 167 (1950).
[6] W. J. MAGEE und J. C. GAINES, J. Econ. Ent. *43*, 281 (1950).
[7] P. C. CHAPMAN und S. E. LIENK, J. Econ. Ent. *43*, 309 (1950).
[8] M. M. BARNES, J. Econ. Ent. *44*, 672 (1951).

Art dargestellten Substanzen hat vor allem die Verbindung *Nr. 4049*,



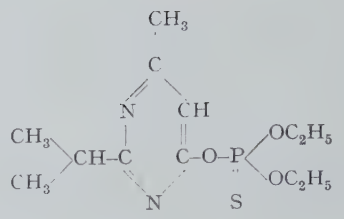
die inzwischen unter der Bezeichnung «*Malathion*» bekanntgeworden ist, als Insektizid und Akarizid praktische Bedeutung erlangt. Obgleich das Produkt, wie auch die andern Glieder dieser Reihe, im allgemeinen lange nicht so wirksam ist wie Parathion und im Vergleich zu diesem kein so breites Wirkungsspektrum aufweist, so zeichnet sich Malathion andererseits durch eine viel geringere Toxizität als Parathion aus. Nach Johnson, Fletcher, Nolan und Cassaday[1] beträgt die akute orale D.l.$_{50}$ von Malathion an der Maus 930 mg/kg. Diese schwächere Toxizität spiegelt sich auch in einer geringeren Hemmwirkung auf die Gehirn-Cholinesterase der Maus wider. Andererseits blockiert Malathion die Fliegengehirn-Cholinesterase stärker als Parathion, worauf wahrscheinlich seine beachtliche Fliegenwirkung beruht (siehe March und Metcalf[2]).

Der Vollständigkeit halber sei an dieser Stelle auch das von Du Pont de Nemours eingeführte *NPD* erwähnt, das chemisch der Tetra-n-propylester der Dithiopyrophosphorsäure ist[3] und das sich somit an die früheren Arbeiten dieser Firma (s. S. 120) anschliesst.



Das Produkt soll als Mückenlarvizid und als Akarizid erfolgversprechend sein (Hofmaster und Greenwood[4]).

Während bisher sowohl von Schrader als auch von amerikanischer Seite bei der Bearbeitung der organischen Phosphorinsektizide das Hauptaugenmerk auf die Darstellung aliphatischer und aromatischer Verbindungen gerichtet wurde, erschlossen Gysin[5] und Margot in den Laboratorien der J. R. Geigy AG. die Phosphorsäure- bzw. Thiophosphorsäureester enolisierbarer heterocyclischer Systeme. Von den aus diesen Arbeiten hervorgegangenen Substanzen stellt der von Gysin synthetisierte Thiophosphorsäure-[2-isopropyl-4-methyl-pyrimidyl-(6)]-diäthylester



ein Spitzenprodukt und einen weiteren Meilenstein auf dem Entwicklungswege der organischen Phosphorverbindungen mit insektizider Wirkung dar. Dieser unter der Versuchsnummer G 24480 auf breiter Grundlage geprüfte Ester ist inzwischen unter der Bezeichnung *Diazinon* bekannt geworden.

Von den physikalisch-chemischen Eigenschaften sei erwähnt, dass der Dampfdruck von Diazinon etwa 5mal grösser ist als jener von Parathion. In Wasser (20° C) ist Diazinon zu 0,004% löslich, mit Äther, Alkohol, Benzol und ähnlichen Kohlenwasserstoffen, Spezialpetrol, Cyclohexan und Petroläther dagegen mischbar.

Die akute orale Toxizität (D.l.$_{50}$) wurde in einer grossen Zahl von Versuchen bei der Maus zu rund 100 mg/kg, bei der Ratte zu etwa 240 mg/kg bestimmt. In Form einer 20%igen Emulsion appliziert, ergibt die Substanz bei der Maus D.l.$_{50}$-Werte von etwa 80 mg/kg, bei der Ratte von 220 mg/kg. Suspensionsspritzmittel ergeben Werte von rund 100 mg/kg bei der Maus, bis zu 700 mg/kg bei der Ratte, bezogen auf Wirksubstanz. Auf Grund der vorläufigen Resultate der chronischen Toxizitätsversuche, die noch nicht restlos abgeschlossen sind, kann gesagt werden, dass Diazinon keine Akkumulationstendenz besitzt.

Die im Vergleich zu Parathion geringe Toxizität von Diazinon, «Chlorthion» und Malathion ist auch vom theoretischen Standpunkt aus interessant, indem sie zeigt, dass es auch unter den organischen Phosphorverbindungen Substanzen mit geringer Giftigkeit gibt. Die Behauptung, dass alle Phosphorverbindungen hochtoxische Substanzen sind, trifft also in dieser verallgemeinernden Form nicht zu.

Die bisherigen praktischen Erfahrungen und die Resultate der umfangreichen biologischen Versuche, über die Gasser[1], Häfliger[2] und Kocher, Roth und Treboux[3] publiziert haben, zeigen, dass Diazinon in seiner Wirkungsweise und in seinem Wirkungsspektrum dem Parathion ähnlich ist, diesem aber ausser in toxikologischer Hinsicht auch auf bestimmten Anwendungsgebieten überlegen ist. So übertrifft Diazinon im Pflanzenschutz das Parathion in der Wirkung gegen die Blutlaus, die Gallenform der Reblaus, gegen Schildläuse, Lepidopterenraupen, Engerlinge und Drahtwürmer. Wie Häfliger[2] in seinen Versuchen zur Be-

[1] G. A. Johnson, J. H. Fletcher, K. G. Nolan und J. T. Cassaday, J. Econ. Ent. *45*, 279 (1952).

[2] R. B. March und R. L. Metcalf, Pests *20*, Nr. 4, 12 (1952); ref. in Chem. Abstr. *46*, 7698*c* (1952).

[3] Chem. Eng. News *30*, 5161 (1952).

[4] R. N. Hofmaster und D. E. Greenwood, J. Econ. Ent. *46*, 224 (1953).

[5] H. Gysin, *Un nouveau groupe de substances à activité insecticide*, 3e Congr. intern. Phytopharm. Paris (1952); Chimia *8* (1954), im Druck.

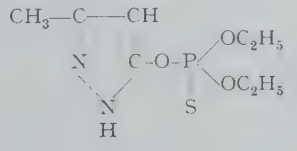
[1] R. Gasser, Z. Naturforsch. *8b*, 225 (1953).

[2] E. Häfliger, Z. Pflanzenkrankh. Pflanzenschutz *60*, 246 (1953).

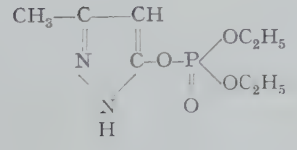
[3] C. Kocher, W. Roth und J. Treboux, Anz. Schädlingsk. *26*, 65 (1953).

kämpfung der Kirschenfliege (*Rhagoletis cerasi*) feststellen konnte, zeichnet sich Diazinon ferner gegen Kirschfliegenmaden durch eine ähnlich gute Tiefenwirkung aus wie Parathion. Bei der Prüfung auf seine Verwendbarkeit im Vorratsschutz liess Diazinon in den von GASSER[1] durchgeführten Laborversuchen eine sehr gute Wirkung gegen die wichtigsten Vorratsschädlinge erkennen. Auf dem Hygienesektor zeigten bereits die ersten von GASSER vorgenommenen Screening-Tests sowie die Laborversuche, die anschliessend von KOCHER *et al.*[2] mit verschiedenen Aufarbeitungsformen angestellt wurden, dass Diazinon eine sehr gute Dauerwirkung gegen normalsensible und resistente Fliegen besitzt. Diese Laboruntersuchungen konnten inzwischen durch Praxisversuche, die unter sehr erschwerten Bedingungen im Wallis und in Italien durchgeführt wurden, bestätigt werden, wobei mit Suspensionsspritzmitteln auf Basis von Diazinon gegen hochresistente Fliegen eine Dauerwirkung von 4–6 Wochen erzielt wurde. Ähnliche Resultate wurden auch in den USA erhalten, wo HANSENS und BARTLEY[3] mit Diazinon gegen normalsensible Fliegen eine Dauerwirkung von 10 Wochen, gegen resistente Fliegen eine solche von 4 Wochen erzielen konnten. Die seither bei der Fliegenbekämpfung in aller Welt gemachten praktischen Erfahrungen zeigen, dass Diazinon gegen normalsensible und hochresistente Fliegen zur Zeit wohl das beste Mittel darstellt.

Bei der Bearbeitung der Phosphorsäureester enolisierbarer heterocyclischer Systeme wurden von GYSIN[4] und seinen Mitarbeitern noch weitere Substanzen mit guter insektizider Wirkung synthetisiert, von denen *Pyrazothion* und *Pyrazoxon* hier angeführt seien.



Pyrazothion

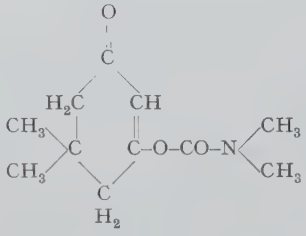


Pyrazoxon

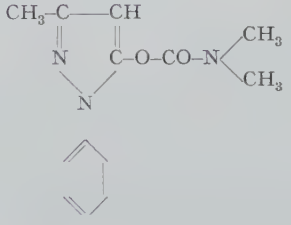
Obwohl die Versuche mit diesen Produkten noch nicht abgeschlossen sind, zeigen die bisherigen Resultate, über die GASSER und GROB am 3. Internationalen Phytopharmazeutischen Kongress in Paris referierten, dass beide Substanzen wertvolle insektizide Eigenschaften besitzen. So lässt Pyrazothion eine gute ovizide Wirkung gegen Spinnmilben erkennen, während sich Pyrazoxon durch eine starke innertherapeutische Wirkung auszeichnet und sich bezüglich seiner Wirkungsweise und seines Wirkungsspektrums mit dem systemischen Insektizid Demeton vergleichen lässt.

Urethane

Vor der Bearbeitung der organischen Phosphorverbindungen wurde von GYSIN, MARGOT und SIMON in Zusammenarbeit mit den Biologen der J. R. Geigy AG. vor einigen Jahren die Gruppe der Carbaminsäureester von enolisierbaren cycloaliphatischen bzw. heterocyclischen Systemen auf insektizid wirksame Substanzen untersucht, womit eine ganz neue Stoffklasse ihren Einzug in die Schädlingsbekämpfung hielt. Wenn auch die Erschliessung dieses Gebietes in biologischer Hinsicht nicht in allen Teilen die in sie gesetzten Erwartungen erfüllte, so gingen doch aus dieser Arbeitsrichtung vier neue Insektizide hervor, von denen *Dimetan* und *Pyrolan*

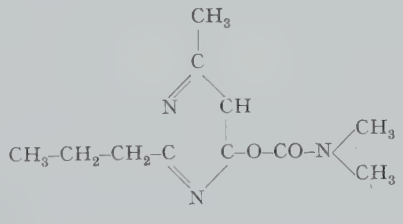


Dimetan



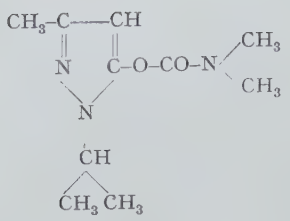
Pyrolan

seit Jahren entweder als Wirksubstanz oder als wertvoller Zusatz in verschiedenen Geigy-Handelsprodukten enthalten sind, während die beiden andern Substanzen, die die Bezeichnung *Pyramat* bzw. *Isolan*



Pyramat

[1] R. GASSER, loc. cit.
[2] C. KOCHER *et al.*, loc. cit.
[3] E. J. HANSENS und C. E. BARTLEY, J. Econ. Ent. *46*, 372 (1953),
[4] H. GYSIN, *Un nouveau groupe de substances à activité insecticide.* 3e Congr. intern. Phytopharm. Paris (1952); Chimia *8* (1954), im Druck.



Isolan

erhielten, sich noch im Versuchsstadium befinden. Über die biologischen, pharmakologischen und toxischen Wirkungen dieser Produkte orientieren Veröffentlichungen von Wiesmann, Gasser, Grob[1], Pulver, Domenjoz[2], Gasser[3], Grob[4], Gast[5], Ferguson und Alexander[6]. Als ausserordentlich interessant sei noch die Tatsache erwähnt, dass *Isolan* eine ausgesprochen innertherapeutische Wirkung besitzt, wie sie bisher nur von einigen Selen- und Phosphorverbindungen bekannt war. Dieses Verhalten des Isolans lässt vermuten, dass die innertherapeutische Wirkung nicht an eine bestimmte chemische Körperklasse gebunden ist.

Akarizide

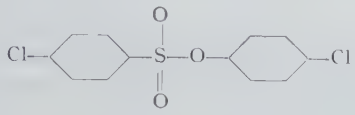
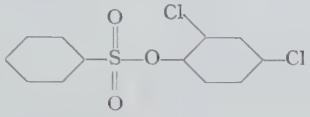
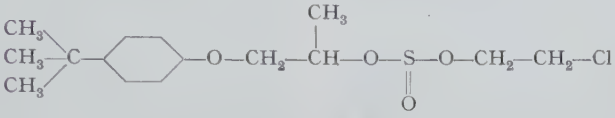
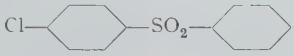
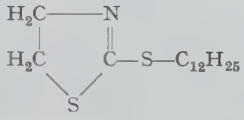
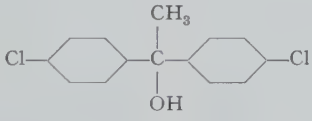
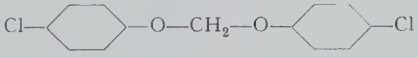
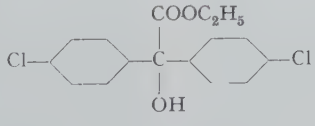
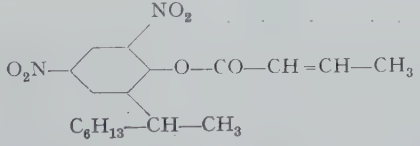
Nach dieser Übersicht über das Insektizidgebiet sei noch kurz auf die Gruppe der Akarizide eingegangen, die vom praktischen Standpunkt aus als Untergruppe der Insektizide betrachtet werden kann. Mit dem Begriff «Akarizide» werden Substanzen bezeichnet, die eine spezifische oder sogar eine ausgesprochen selektive Wirkung gegen die zur Klasse der Spinnentiere gehörenden Spinnmilben (lat. *Acari*) besitzen, die besonders im Obst- und Gemüsebau, aber zum Beispiel auch auf Baumwollpflanzen und in Gewächshäusern, als verheerende Schädlinge auftreten. Vor der Ära der synthetischen Insektizide versuchte man die Spinnmilben entweder mit Winterspritzmitteln oder mit den damals zur Sommerbehandlung angewandten Schwefelmitteln, wie zum Beispiel Schwefelkalkbrühe, zu bekämpfen. Während aber mit den Winterspritzmitteln, zum Beispiel mit Gelbölen, nur die im Eizustand überwinternden Arten erfasst wurden, wirkten die damals gebräuchlichen Sommerspritzmittel meist nicht gegen die Eier und die Ruhestadien, weshalb häufige Behandlungen notwendig waren. Der Schwefelkalkbrühe haftet zudem der Nachteil an, dass sie bei schwefelempfindlichen Apfel- und Pfirsichbäumen oft schwere Verbrennungen verursacht. Da aber in neuerer Zeit das Schwergewicht bei der Bekämpfung der Spinnmilben aus verschiedenen Gründen, auf die hier nicht eingegangen werden kann, mehr und mehr auf die Sommerbehandlung gelegt wurde, musste nach wirksamen Sommerakariziden gesucht werden. Während einiger Zeit wurden verschiedene Salze von Dinitro-Verbindungen, so das Dicyclohexylaminsalz des Dinitro-o-cyclohexylphenols, ferner Xanthon, Flavan (2-Oxypentamethylflavan) und Azobenzol, letzteres für die Anwendung in Gewächshäusern, zur Bekämpfung der Spinnmilben benützt, doch befriedigten alle diese Mittel aus verschiedenen Gründen nicht restlos und kamen deshalb wieder ausser Gebrauch. Was für die Sommerbehandlung dringend benötigt wurde, war ein Akarizid mit guter Ovizid- und langer Dauerwirkung, das zudem für die Vegetation und die Nützlinge unschädlich sein sollte (vergleiche hiezu Cutright und Sutton[1]). In den letzten Jahren ist nun eine ganze Anzahl von Akariziden entwickelt worden, die diesen Anforderungen entsprechen oder ihnen wenigstens nahekommen. Die momentan im Vordergrund des Interesses stehenden Substanzen lassen sich mit Ausnahme von «*Karathane*», einer Dinitroverbindung, chemisch in folgende Hauptgruppen einteilen: A. Organische Schwefelverbindungen. B. Chlorierte aromatische Verbindungen, die mit dem Dichlordiphenyltrichloräthan strukturverwandt sind. C. Organische Phosphorverbindungen. Auf die Besprechung der letzteren Gruppe kann hier verzichtet werden, da bei der Aufzählung der einzelnen Phosphorverbindungen jeweils bereits auf ihre akarizide Wirkung hingewiesen wurde. Generell kann gesagt werden, dass fast allen Insektiziden auf dieser Grundlage auch eine mehr oder weniger starke akarizide Wirkung eigen ist.

Aus Gründen der Raumersparnis können hier nicht alle Akarizide einzeln behandelt werden; die wichtigsten Vertreter finden sich deshalb in der nebenstehenden Tabelle zusammengestellt.

Über die Eigenschaften und akarizide Wirkung dieser Produkte orientieren Arbeiten von Newcomer und Dean[2], Sherman und King[3], Cutright[4], Newcomer und Dean[5], Amstrong[6], Dean[7], Chapman und Lienk[8], Gaines, Ivy, Dean, Scales[9], Eaton und Davies[10],

[1] R. Wiesmann, R. Gasser und H. Grob, Exper. *7*, 117 (1951).
[2] R. Pulver und R. Domenjoz, Exper. *7*, 306 (1951).
[3] R. Gasser, *Untersuchungen über selektive Insektizide mit Tiefenwirkung*, Trans. Ninth Int. Congr. Ent. *1*, 1037 (1952); Ber. schweiz. Bot. Ges. *62*, 66 (1952).
[4] H. Grob, *Freiland-Versuche und -Erfahrungen mit selektiven Insektiziden mit Tiefenwirkung*, Trans. Ninth. Int. Congr. Ent. *1*, 1042 (1952); *Expériences sur la lutte contre les aphides avec de nouvelles substances à base d'urtéthane et d'esters phosphoriques*, 3e Congr. intern. Phytopharm. Paris, Septembre 1952.
[5] A. Gast, C. r. Congr. Pomologique d'Alger *1952*, 177.
[6] G. Ferguson und C.C. Alexander, J. Agr. Food Chem. *1*, 888 (1953).

[1] C. R. Cutright und R. Sutton, J. Econ. Ent. *40*, 557 (1947).
[2] E. J. Newcomer und F. P. Dean, J. Econ. Ent. *41*, 691 (1948).
[3] F. Sherman und H. L. King, J. Econ. Ent. *41*, 807 (1948).
[4] C. R. Cutright, J. Econ. Ent. *42*, 363 (1949).
[5] E. J. Newcomer und F. P. Dean, J. Econ. Ent. *42*, 857 (1949).
[6] T. Armstrong, Canad. Ent. *82*, 73 (1950).
[7] R. W. Dean, J. Econ. Ent. *43*, 167 (1950).
[8] P. J. Chapman und S. E. Lienk, J. Econ. Ent. *43*, 309 (1950).
[9] J. C. Gaines, E. E. Ivy, H. A. Dean und A. L. Scales, J. Econ. Ent. *43*, 614 (1950).
[10] J. K. Eaton und R. G. Davies, Ann. Appl. Biol. *37*, 471 (1950).

Name und Herstellerfirma	Chemische Bezeichnung und Struktur	Spezialliteratur
Ovotran (K-6451) Dow Chemical Company	p-Chlorphenyl-p-chlorbenzolsulfosäureester* 	E. E. Kenaga und R. W. Hummer, J. Econ. Ent. *42*, 996 (1949).
Genite, Nitricide (Compound 923) General Chemical Company	2,4-Dichlorphenylbenzolsulfosäureester 	
Aramite (Compound 88 R) U.S. Rubber Company Naugatuck Chemical Division	2-(p-tert.-Butylphenoxy)-isopropyl-2-chloräthylsulfit 	Agri. Chem. *5*, Nr. 1, 36 (1950).
Sulphenone (R-242) Stauffer Chemical Company	p-Chlorphenyl-phenylsulfon 	Chem. Eng. News *29*, 1983 (1951).
IN-4200 Du Pont de Nemours & Co.	Lauryl-2-thiazolinylsulfid 	
Dimite (DMC) Sherwin-Williams Co.	Bis-(p-chlorphenyl)-methylcarbinol 	O. Grummit, Science *111*, 361 (1950).
Neotran (K-1875) Dow Chemical Company	Bis-(p-chlorphenoxy)-methan 	L. R. Jeppson, J. Econ. Ent. *39*, 813 (1946). E. E. Kenaga, J. Econ. Ent. *42*, 998 (1949).
Chlorbenzilat (Geigy 338) J. R. Geigy AG.	4,4′-Dichlorbenzilsäureäthylester 	R. Gasser, Exper. *8*, 65 (1952).
Karathane (CR-1639) Rohm & Haas Co.	Methylheptyl-dinitrophenyl-crotonat 	F. H. Lathrop und M. T. Hilborn, J. Econ. Ent. *43*, 172 (1950)

* In der Publikation von P. Läuger, H. Martin und P. Müller, Helv. chim. Acta *27*, 892 (1944), wurde bereits auf die gute Wirksamkeit dieser Verbindung gegen Motten hingewiesen.

Lienk und Chapman[1], Huckett[2], Barnes[3], Jeppson[4], Asquith und Kane[5], Jeppson[6], Lienk, Chapman und Myburgh[7], Dean und Newcomer[8], Hofmaster und Greenwood[9].

Wie aus den Arbeiten von Lienk, Chapman, Myburgh[7], Hofmaster und Greenwood[9] und Hamilton[10] ersehen werden kann, erwies sich Chlorbenzilat (Geigy 338), das in den Laboratorien der J. R. Geigy AG. von Franz Häfliger synthetisiert und von Gasser[11] auf seine akarizide Wirkung untersucht worden war, in Vergleichsversuchen, die in den USA mit den zur Zeit besten Akariziden durchgeführt wurden, den andern Mitteln als ebenbürtig oder sogar überlegen. Ausser der geringen Toxizität (die akute orale $D.l._{50}$ beträgt an der Maus 4850 mg/kg; an der Ratte 3100 mg/kg) wirkt sich beim Chlorbenzilat seine Selektivität besonders vorteilhaft aus, die sich darin äussert, dass das Produkt nur die Spinnmilben erfasst und praktisch keine insektizide Wirkung besitzt. Diese ausgesprochen selektive Wirkung gab Veranlassung, ein Produkt auf Basis von Chlorbenzilat zur Bekämpfung der Bienenmilben, der Erreger der Milbenseuche, zu entwickeln (Gubler, Brügger, Schneider, Gasser, Wyniger[12]), das jetzt in Form der «Folbex»-Räucherstreifen im Handel ist.

Nach diesem Überblick über das Gebiet der Insektizide sei es erlaubt, noch kurz auf die Bedeutung der Schädlingsbekämpfung im Bereiche des Lebendigen einzugehen. In Fachkreisen ist anerkannt, dass ohne *Pflanzenschutz* nicht nur die Rentabilität der landwirtschaftlichen Produktion mancherorts in Frage gestellt wäre, sondern dass auch verschiedene Nutzpflanzen überhaupt nicht mehr in ausgedehnten Monokulturen angebaut werden könnten, weil sie rettungslos den auf sie spezialisierten Schädlingen anheimfielen. Die statistischen Zahlen, die über Ernteverluste durch Schädlinge genannt werden, übersteigen zum Teil weit unser Vorstellungsvermögen (vergleiche hierüber Gäumann[13] und Trappmann[14]). So rechnet Rohwer[15] für amerikanische Verhältnisse mit einem durchschnittlichen Gesamtschaden von 4 Milliarden Dollar jährlich. Von der FAO wurde für das Jahr 1947 der durch Insekten, Pilze und Ratten verursachte Gesamtverlust an Brotgetreide und Reis auf 33 Millionen Tonnen errechnet, eine Menge, mit der man 150 Millionen Menschen ein ganzes Jahr lang ernähren könnte. Allein diese wenigen Zahlen zeigen, welche ungeheuer wichtige Aufgabe der Schädlingsbekämpfung im Rahmen der Produktion von Nahrungs- und Futtermitteln zukommt, besteht doch ihr Ziel darin, die Erträge des Pflanzenbaues durch den Pflanzenschutz vor Ernteverlusten zu bewahren und auch qualitätsmässig zu verbessern. Aufgabe des Vorratsschutzes ist es dann, die landwirtschaftlichen Erzeugnisse bei der Lagerung vor Schädlingsbefall zu schützen. Die Erfolge, die dabei mit den modernen Schädlingsbekämpfungsmitteln, vor allem mit den DDT-Insektiziden, errungen wurden, hat man ebenfalls statistisch erfasst. Nach Hoskins[1], der das von Wissenschaftlern der University of California, Division of Entomology and Parasitology, zusammengetragene Zahlenmaterial in einer Publikation verwertet, wurden zum Beispiel durch die Bekämpfung der Futterwanzen (*Lygus spec.*) auf Alfalfa, einer wichtigen Futterpflanze, mit DDT-Insektiziden Ertragssteigerungen von 32–136% erzielt. Ferner wurde auf einer im Jahre 1952 in New York abgehaltenen Tagung, die dem Welternährungsproblem gewidmet war, bekanntgegeben, dass in den USA die Anwendung der DDT-Insektizide im Ackerbau zu einer Steigerung der Kartoffelernten um 25% geführt hat (Maynard[2]). Nicht erfasst ist in allen diesen Zahlen die qualitätsmässige Verbesserung der Erntegüter durch den Einsatz von Schädlingsbekämpfungsmitteln.

Viel spektakulärer als im Pflanzenschutz sind die Erfolge, die in der *Hygiene* mit den neuen synthetischen Insektiziden errungen wurden. Wohl kein Gebiet der Schädlingsbekämpfung hat in den letzten 10 Jahren eine so revolutionäre Entwicklung durchgemacht wie die medizinische Entomologie. So konnte durch die Anwendung von DDT-Insektiziden gegen krankheitsübertragende Insekten die Seuchenbekämpfung in einer Weise umgestaltet werden, wie dies vor 15 Jahren noch kein Mensch für möglich gehalten hätte. Buxtorf[3,4] hat in zwei Veröffentlichungen ausführlich dargestellt, welche gewaltige Umwälzung die Prophylaxe zahlreicher, durch Arthropoden übertragener Krankheiten dank der Einführung des Dichlordiphenyltrichloräthans in die Schädlingsbekämpfung erfahren hat. Die grössten Triumphe haben die DDT-Insektizide zweifellos bei der Malariabekämpfung errungen, wie das enorme von Simmons und Upholt[5], Pam-

[1] S. E. Lienk und P. L. Chapman, J. Econ. Ent. *44*, 301 (1951).
[2] H. C. Huckett, J. Econ. Ent. *44*, 192 (1951).
[3] M. M. Barnes, J. Econ. Ent. *44*, 672 (1951).
[4] L. R. Jeppson, J. Econ. Ent. *44*, 823 (1951).
[5] D. Asquith und N. F. Kane, J. Econ. Ent. *45*, 60 (1952).
[6] L. R. Jeppson, J. Econ. Ent. *45*, 271 (1952).
[7] S. E. Lienk, P. J. Chapman und A. Myburgh, J. Econ. Ent. *45*, 292 (1952).
[8] F. P. Dean und E. J. Newcomer, J. Econ. Ent. *45*, 1038 (1952).
[9] R. N. Hofmaster und D. E. Greenwood, J. Econ. Ent. *46*, 224 (1953).
[10] C. C. Hamilton, J. Econ. Ent. *46*, 442 (1953).
[11] R. Gasser, Exper. *8*, 65 (1952).
[12] H. U. Gubler, A. Brügger, H. Schneider, R. Gasser und R. Wyniger, Schweiz. Bienenzeitung *76*, 268 (1953).
[13] E. Gäumann, Landwirtschaftl. Jb. Schweiz *41*, 318 (1927).
[14] W. Trappmann, *Pflanzenschutz und Vorratsschutz* (S.-Hirzel-Verlag, Zürich 1949).
[15] S. A. Rohwer, Advances in Chemistry *1*, 9 (1950).

[1] W. M. Hoskins, Agri. Chem. *4*, Nr. 10, 22 (1949).
[2] L. A. Maynard, Fred. Proc. *11*, 675 (1952).
[3] A. Buxtorf, Ergebn. Hyg. Bakt. Immunitätsforsch. exper. Therap. *26*, 61 (1949).
[4] A. Buxtorf und M. Spindler, *10 Jahre Geigy-Schädlingsbekämpfung* (Basel 1953); nicht im Buchhandel.
[5] S. W. Simmons und W. M. Upholt, Bull. World Health Org. *3*, 535 (1951).

PANA[1] und WILLIAMS und STOWMAN[2] gesammelte und ausgewertete Zahlenmaterial zeigt. PAMPANA fasst seine Ausführungen dahin zusammen, dass bis zum Jahre 1950 in nicht weniger als 35 Ländern mit einem Bevölkerungstotal von 470 Millionen Menschen Malariakampagnen mit DDT-Insektiziden durchgeführt wurden, wobei mehr als 60 Millionen Menschen direkt vor der Malaria geschützt wurden. Seither sind immer weitere Gebiete in die Malariakampagnen einbezogen worden, so dass heute nach BUXTORF[3] die obige Zahl ohne Übertreibung auf 80–100 Millionen erhöht werden darf. Dies bedeutet aber, dass nicht nur der Gesundheitszustand, sondern dass auch die Lebensbedingungen dieser Millionen von Menschen und damit die Ökonomie weiter Zonen, in denen die Malaria bisher am schwersten wütete, wie in den ländlichen Gegenden der Tropen und Subtropen, von Grund auf umgestaltet worden sind. Dadurch haben die DDT-Insektizide einen wesentlichen Beitrag an die heute in vollem Gange begriffene wirtschaftliche Erschliessung der tropischen Länder geleistet.

Wir hoffen, mit den vorliegenden Ausführungen gezeigt zu haben, welche revolutionäre Umwälzung das Gebiet der synthetischen Insektizide seit der Auffindung der insektiziden Eigenschaften des Dichlordiphenyltrichloräthans erfahren hat, eine Umwälzung, die nach KÄPPELI[4] in ihren weltwirtschaftlichen Konsequenzen noch gar nicht abzusehen ist. Wenn früher die Schädlingsbekämpfung von der Wissenschaft und Industrie als Stiefkind behandelt wurde, so ist heute dieser Zweig der angewandten Chemie zu einem interessanten Arbeitsfeld geworden, auf dem zahllose Chemiker, Biologen, Agronomen, Pharmakologen und Mediziner in aller Welt tätig sind.

Summary

A review of the chemistry of insecticides from the literature is given, beginning with the natural products and progressing to the newest developments in synthetic insecticides.

At first, mainly inorganic stomach poisons were used in pest control (arseniates, fluorides, silicofluorides). Some of these are highly poisonous substances, very small amounts of which can even poison warm blooded organisms through accumulation of the chemical in the organism. In addition they generally have a limited efficacy.

In addition to these inorganic substances, contact poisons of plant origin were widely used such as, e.g. nicotine, which was used chiefly as an aphicide and is strongly poisonous to man. Pyrethrins obtained from the flowers of the pyrethrum plant and rotenone obtained from the roots of *Derris elliptica* attained great importance as contact poisons. These natural products, which easely decompose in light and air, attracted great attention.

Dinitro-o-cresol was the first synthetic organic insecticide to be put to practical use. It was used for the first time in Germany in the last century.

The search for substitutes for the poisonous arsenicals resulted in systematic chemical research on the subject of insecticides being undertaken after the First World War. The first successes were in the protection of fabrics when it became possible to synthesize substances which on the one hand were very poisonous to moth and on the other were "colourless dyestuffs" which were fast to light and washing when drawn on to the wool fibre.

In plant protection, synthetic research with the development of the dinitrophenols, the organic thiocyanates, the phenothiazine and tetranitrocarbazole preparations only led to partial success as no product was found which fulfilled all the practical requirements.

The turning point in pest control was first reached with dichlorodiphenyltrichloroethane, the contact insecticidal properties of which were found in the laboratories of J. R. Geigy S.A. Because of their excellent residual action due to the slight volatility and chemical stability of the active ingredient and because of their large range of action and their relative non-toxicity to warm blooded animals, the DDT insecticides not only introduced a new epoch in applied entomology but they also gave great impetus to chemical and biological research into pest control.

Compounds analogous to dichlorodiphenyltrichloroethane and other insecticides based on chlorinated hydrocarbons such as, e.g. benzene hexachloride, toxaphene, chlordane, heptachlor, aldrin, dieldrin, endrin and isodrin were synthesized in quick succession, each of which has a characteristic range of action and field of application. All insecticides which are based on chlorinated hydrocarbons have the disadvantage that, after a shorter or longer time, they all lead to the building up of resistance in flies and other insects, the overcoming of which has today become one of the greatest problems in pest control. The question of the relationship between chemical constitution and insecticidal activity plays a great part in the research work on resistance to insecticides. To complete this review therefore, reference is made to the pertinent papers dealing with the relation of structure to activity of individual insecticides.

Recently, intensive research has been made, chiefly in the U.S.A., into the active principles of pyrethrum flowers, so that it has been possible to produce a synthetic pyrethrin, i.e. Allethrin.

Very active insecticides have been found in the group of organic phosphorus compounds, of which tetraethyl pyrophosphate, parathion, OMPA, demeton and diazinone can be named. With the group of urethanes which have been synthesized in the laboratories of J. R. Geigy S.A. a completely new class of substances made its appearance in pest control.

After the insecticides, a short reference is made to the most important synthetic acaricides.

In a final chapter it is shown what a revolution in pest control has been brought about by the DDT insecticides in hygiene and agriculture.

[1] E. J. PAMPANA, Bull. World Health Org. *3*, 557 (1951).
[2] L. L. WILLIAMS und K. STOWMAN, Mosquito News *11*, 1 (1951).
[3] A. BUXTORF, loc. cit.
[4] R. KÄPPELI, Schweiz. Hochschulztg. *26*, 63, Sonderh. 1953.

Brèves communications - Kurze Mitteilungen
Brevi comunicazioni - Brief Reports

Les auteurs sont seuls responsables des opinions exprimées dans ces communications. – Für die kurzen Mitteilungen ist ausschliesslich der Autor verantwortlich. – Per le brevi comunicazioni è responsabile solo l'autore. – The editors do not hold themselves responsible for the opinions expressed by their correspondents.

Konstitution des Aldosterons, des neuen Mineralocorticoids[1]

Kürzlich wurde die Isolierung eines krist. neuen Corticoids mit besonders hoher Wirksamkeit auf den Mineralstoffwechsel beschrieben[2]. Dasselbe Hormon[3] ist inzwischen auch von Mattox und Mitarbeitern[4] kristallisiert worden. Hier wird kurz über die Konstitutionsermittlung berichtet. Der Stoff besitzt danach die Formel I. In Lösung dürfte ein Gleichgewicht zwischen den Formen Ia und Ib vorliegen, wobei Ia überwiegt. Nachdem die Konstitution abgeklärt ist, schlagen wir als definitive Bezeichnung des Hormons den Namen Aldosteron vor, der die provisorische Bezeichnung Elektrocortin[5] ersetzen soll.

Die Analyse des Aldosterons passte auf die Formel $C_{21}H_{30}O_5 \pm H_2$, wobei sich $C_{21}H_{28}O_5$ durch Abbau als richtig erwies. Aldosteron gab mit Na-wismutat[6] ein Mol Formaldehyd[7]. Partielle Acetylierung lieferte ein krist. Monoacetat II, das mit Na-wismutat keinen Formaldehyd mehr gab[7]. Bei Acetylierung mit überschüssigem Acetanhydrid in Pyridin wurde ein Diacetat[8] erhalten, das nach dem IR.-Spektrum keine freie HO-Gruppe mehr enthält. Präparativer Abbau von Aldosteron (I) mit $NaJO_4$ gab neben Formaldehyd einen krist. Neutralstoff III, dessen $CHCl_3$-Lösung im IR. eine starke Bande bei 5,62 μ zeigte, die für ein γ-Lakton spricht. Derselbe Stoff III entstand auch aus I mit CrO_3. Hydrierung von III mit Pt in Eisessig gab ein Gemisch (rohes IV), das mit Hydrazinhydrat und $NaOC_2H_5$ nach Wolff-Kishner reduziert wurde. Es entstanden neutrale und saure Anteile. Letztere lieferten eine krist. Säure, der wir die Formel X zuschreiben. Sie gab einen krist. Methylester XI, der durch Dehydrierung mit CrO_3 in den Keto-ester XV übergeführt wurde. Die Mutterlauge von X gab nach Methylierung und Dehydrierung ein Gemisch, aus dem sich eine kleine Menge reiner 3,11-Diketo-5α-ätiansäure-methylester (XIV) isolieren liess, der nach Smp.-Mischprobe und IR.-Spektrum mit authentischem Material[9] identisch war. – In einem zweiten Versuch wurde das aus III erhaltene rohe Hydrierungsgemisch acetyliert und das reine krist. Acetat V isoliert. Dieses gab bei der Wolff-Kishner-Reduktion wieder ein Gemisch neutraler und saurer Stoffe. Die sauren Anteile wurden mit CH_2N_2 methyliert, worauf sich etwas reiner Ester XI abtrennen liess. Er wurde weiter durch sein krist. Acetat XII charakterisiert. Die Mutterlaugen von XI gaben nach Acetylierung und chromatographischer Trennung neben XII den reinen 3β-Acetoxy-11β-oxy-5α-ätiansäure-methylester (IX), der nach Mischprobe und IR.-Spektrum wieder mit authentischem IX[1] identisch war.

Für die Konstitution von X–XII und XV spricht die Analyse von XV (passt auf $C_{21}H_{28}O_5$), das IR.-Spektrum (in CS_2 starke Bande bei 5,61 μ, entsprechend γ-Lakton) sowie der folgende Abbau. Dehydrierung des Monoacetats II mit CrO_3 gab einen krist. Neutralstoff (VI) (in CS_2 starke Bande bei 5,61 μ, entsprechend γ-Lakton; Reduktionsprobe[2]: positiv). Milde Verseifung von VI gab das freie Ketol XIII, das mit $NaJO_4$ als Hauptprodukt eine krist. Säure XVI lieferte und daraus mit CH_2N_2 einen krist. Methylester XVII. Dieser gab bei der Hydrierung mit Pt in Eisessig ein Gemisch, aus dem sich reiner Oxyester XI (Mischprobe) erhalten liess. Dehydrierung dieses Präparats gab wieder den Keto-ester XV (Mischprobe, IR.-Spektrum). Wir glauben daher, dass bei der Wolff-Kishner-Reaktion von IV und V neben der normalen Reduktion zu VII eine Canizzaro-Reaktion unter Bildung von X und 3β,11β,18-Trioxy-5α-ätiansäure-lakton-(20 → 18) eingetreten ist, wobei letzteres noch nicht in reiner Form isoliert wurde.

Die Bildung von IX und XIV ist für das C-Skelett sowie die Substitution an C–3, C–11 und C–17 beweisend. Unter Berücksichtigung der anderen erwähnten Reaktionen ergibt sich für Aldosteron zwangsläufig die angegebene Formel I.

Wir danken der *N. V. Organon*, Oss (Holland), auch hier bestens für die Überlassung von Nebennierenextrakten sowie Herrn Dr. E. Ganz und Herrn Dr. A. E. Kellie für die Ausführung von IR.-Spektren. Die englischen Vertreter unserer Arbeitsgemeinschaft danken Sir Charles Dodds und Herrn Prof. J. E. Roberts besonders für ihr Wohlwollen und ihre wertvollen Ratschläge.

S. A. Simpson, J. F. Tait, A. Wettstein, R. Neher, J. v. Euw, O. Schindler und T. Reichstein

The Middlesex Hospital Medical School, London W.1, Forschungslaboratorium der Ciba Aktiengesellschaft, Basel, und organisch-chemische Anstalt der Universität Basel, den 15. Februar 1954.

Summary

Chemical degradation of the new crystalline mineralocorticoid provisionally called electrocortin has shown

[1] Über Bestandteile der Nebennierenrinde und verwandte Stoffe, 90. Mitteilung.

[2] A. S. Simpson, J. F. Tait, A. Wettstein, R. Neher, J. v. Euw und T. Reichstein, Exper. *9*, 333 (1953).

[3] Wir danken Herrn Dr. H. L. Mason auch hier für den direkten Vergleich.

[4] V. R. Mattox, H. L. Mason und A. Albert, Proc. Staff Meet. Mayo Clinic *28*, 569 (1953). – V. R. Mattox, H. L. Mason, A. Albert und C. F. Code, J. Amer. Chem. Soc. *75*, 4869 (1953). Vgl. auch Beschreibung amorpher Konzentrate, R. E. Knauff, E. D. Nielson und W. J. Haines, J. Amer. Chem. Soc. *75*, 4868 (1953).

[5] S. A. Simpson und J. F. Tait, Memoirs of the Soc. for Endocrinol, Memoir Nr. 2, Nov. 1953.

[6] R. W. H. Edwards und A. E. Kellie, Biochem. J. *56*, 207 (1954).

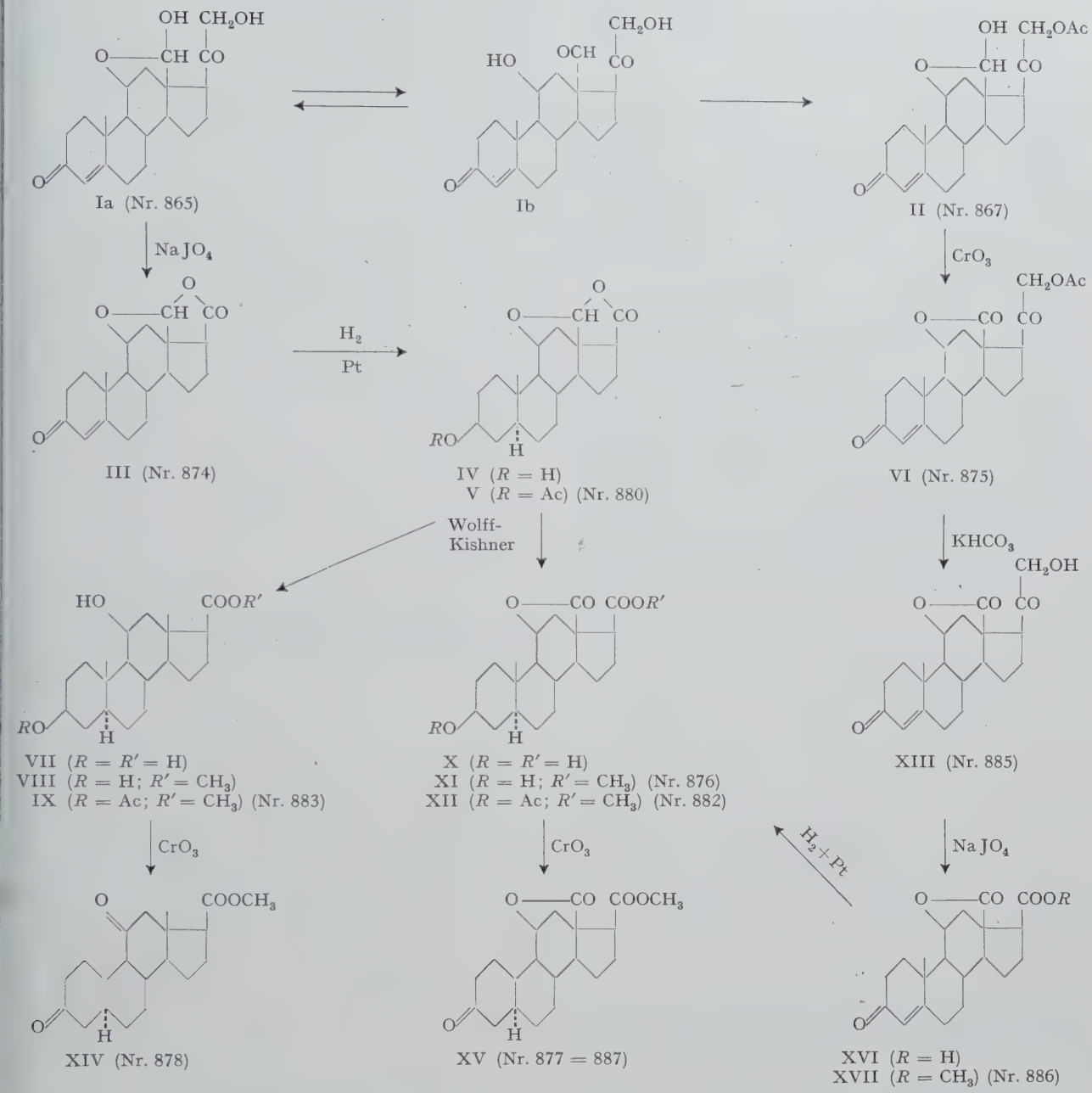
[7] Wir danken den Herren R. W. H. Edwards und Dr. A. E. Kellie auch hier bestens für die Ausführung dieser Bestimmung.

[8] Bestimmt durch Messung der Radioaktivität einer chromatographisch gereinigten Probe des Diacetats, das durch Acetylierung von Aldosteron mit ^{14}C-Carboxyl Acetanhydrid von genau bekannter Aktivität bereitet worden war[5].

[9] H. L. Mason, W. M. Hoehn, B. F. McKenzie und E. C. Kendall, J. Biol. Chem. *120*, 719 (1937).

[1] J. v. Euw und T. Reichstein, Helv. chim. Acta *30*, 205 (1947).

[2] Reduziert alkalische Ag-Lösung, Triphenyltetrazoliumchlorid [vgl. R. B. Burton, A. Zaffaroni und E. H. Keutmann, J. Biol. Chem. *188*, 763 (1951)] sowie 3,3-Dianisol-bis-4,4′-(3,5-diphenyl)-tetrazolium-chlorid [vgl. W. J. Mader und R. R. Buck, Anal. Chem. *24*, 666 (1952)].



Ac = CH_3CO–. Die in analysenreiner Form isolierten Stoffe sind mit Nummern bezeichnet.

that this compound is 11β,21-dihydroxy-3,20-diketo-4-pregnen-18-al. In solution this reacts mainly as the 11-hemiacetal. We suggest aldosterone as a definitive name for the compound.

Reserpinin, ein neues Alkaloid aus *Rauwolfia serpentina* Benth.[1]

Das Alkaloid Reserpinin[2] (früher als 13'141 bezeichnet) ist von uns als Begleitalkaloid des Reserpins isoliert und in Vorträgen über Rauwolfia-Alkaloide[1] schon wiederholt diskutiert worden. Die Base zeigt keine spezifische blutdrucksenkende und zentralsedative Wirkung, wie sie für das Reserpin charakteristisch ist[2]. In einer kürzlich veröffentlichten Arbeit[3] wurde gezeigt, wie sich die beiden Alkaloide durch Chromatographie an Aluminiumoxyd voneinander trennen lassen.

Reserpinin besitzt die Brutto-Formel $C_{22}H_{26}O_4N_2$ (382,44), was sich aus folgenden Werten der Elementaranalyse ergibt:

[1] 10. Mitteilung über Rauwolfia Alkaloide. – 9. Mitteilung siehe F. Bader, D. F. Dickel und E. Schlittler, Amer. Soc. *76* (*1954*) (im Druck).

[2] Reserpinin ist unabhängig auch von den Chemikern der Firma Squibb aus *Rauwolfia serpentina* isoliert worden.

[1] «Organic Symposium» der Amer. chem. Ges. Ann Arbor (Mich.) 16. 6. 53 und «Symposium on Hypotensive Drugs», Boston (Mass.), 15. 9. 53.

[2] Persönliche Mitteilung von R. Meier und H. J. Bein.

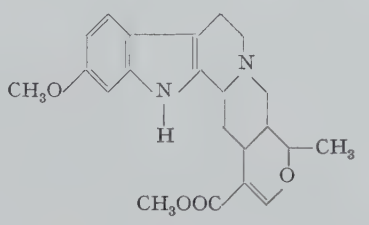
[3] L. Dorfmann, A. Furlenmeyer, C. F. Huebner, R. Lucas, H. B. Mac Phillamy, J. M. Müller, E. Schlittler, R. Schwyzer und A. F. St. André, Helv. chim. Acta *37*, 59 (1954).

Ber. C 69,09 H 6,85 N 7,33 %
Gef. C 68,92; 69,16; H 7,04; 6,81; N 7,44; 7,42 %

Der Schmelzpunkt liegt bei 238–239° (corr., aus Aceton umkristallisiert). Für die optische Drehung wurden die Werte $[\alpha]_D^{23} - 117° \pm 4$ (in Chloroform) und $[\alpha]_D^{22} - 95° \pm 4°$ (in Pyridin) erhalten. Das Alkaloid besitzt eine C-Methylgruppe, 2 O-Methylgruppen und ein aktives Wasserstoffatom, hingegen keine N-Methylgruppe. Es sind folgende Salze des Reserpinins dargestellt worden: Hydrochlorid (Smp. 244–246°), Nitrat (Smp. 258–260°), Perchlorat (Smp. 254,5°) und das quaternäre Jodmethylat (Smp. etwa 240° unter Zersetzung).

Das Ultraviolettspektrum[1] besitzt je ein Absorptionsmaximum bei 229 mμ (ε etwa 6200) und bei 298 mμ (ε etwa 43000) und erweist sich als identisch mit demjenigen der Substanz I, die in einer kürzlich erschienenen Arbeit von Popelak *et al.*[2] beschrieben ist. Wir nehmen deshalb an, dass es sich hierbei um die gleichen Alkaloide handelt. Das Infrarotspektrum zeigt charakteristische Absorptionsbanden bei 3380 cm^{-1}, 1703 cm^{-1}, 1602 cm^{-1} und eine Doppelbande im Bereiche von 800 bis 830 cm^{-1}.

Auf Grund der obengenannten Daten und einer Reihe von Abbaureaktionen[1] nehmen wir an, dass es sich beim Reserpinin um ein Indolalkaloid der folgenden Konstitution handelt:



E. Schlittler, H. Saner und J. M. Müller

Organisch-chemische Anstalt der Universität Basel und Forschungslaboratorien der Ciba Aktiengesellschaft, Basel und Summit, N. J., den 1. Februar 1954.

Summary

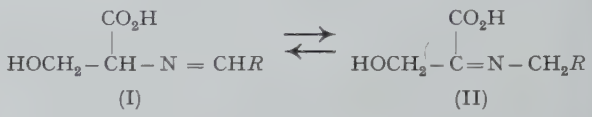
Reserpinine, a minor alkaloid of *Rauwolfia serpentina* Benth. accompanying Reserpine, has been isolated, and its structural formula is proposed.

[1] Einzelheiten folgen in einer späteren Mitteilung.
[2] A. Popelak, H. Spingler und F. Kaiser, Naturwissenschaften *40*, 625 (1953).

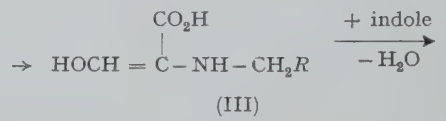
Mechanism of Tryptophane Biogenesis and Decomposition

The reaction indole + serine → tryptophane has been demonstrated in several organisms, including *Neurospora sitophilia*[1], *Salmonella typhosus*, *Escherichia coli*[2], and *Claviceps purpurea*[3]. It has further been shown[4] that a cell-free preparation from *N. sitophilia* is able to perform the reaction and that the co-enzyme is pyridoxal phosphate. The reaction can be written overall as the elimination of water between the serine hydroxyl group and the β hydrogen atom of indole, but it is hardly possible that the actual mechanism can be so simple since the alkylation of indole with an alcohol in this way except under very vigorous conditions[1] is unknown. The serine is probably therefore first converted into a reactive intermediate capable of performing a C-alkylation of indole. A way in which this could be achieved, consistent with the known facts is indicated in the sequence (I) → (III), and thus involves two successive prototropic changes. (III) is, of course, the enol of an aldehyde, so that condensation with indole to give (IV) should, by well-known analogies, proceed very readily. The sequence (IV) → (VI) represents a reversal of the prototropies (I) → (III), and hydrolysis of (VI) would give tryptophane and regenerate pyridoxal phosphate.

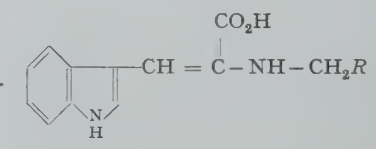
Serine + pyridoxal phosphate →



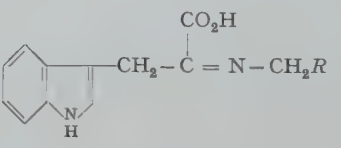
(I) (II)



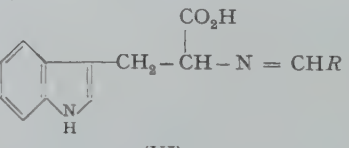
(III)



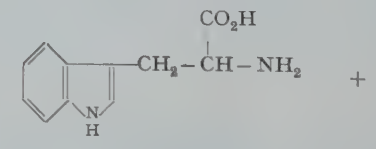
(IV)

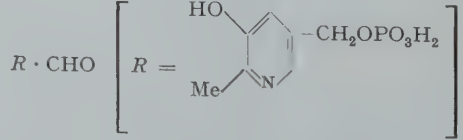


(V)



(VI)

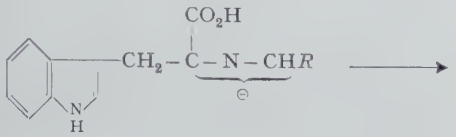




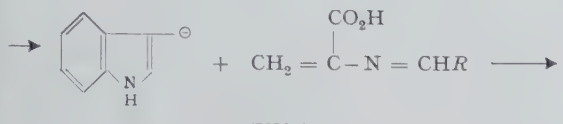
[1] J. W. Cornforth and Sir R. Robinson, J. Chem. Soc. *1942*, 680.

[1] E. L. Tatum and D. Bonner, Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. *30*, 30 (1944).
[2] P. Fildes, Brit. J. Exptl. Pathol. *26*, 416 (1945).
[3] V. E. Tyler and A. E. Schwarting, Science *118*, 132 (1953).
[4] W. W. Umbreit, W. A. Wood, and I. C. Gunsalus, J. biol. chem. *165*, 731 (1946).

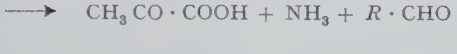
A further point of interest arises in this mechanism. It has been shown[1] that a cell-free preparation of *E. coli* can decompose tryptophane into indole, pyruvic acid and ammonia and that again pyridoxal phosphate is the co-enzyme. Further, the enzyme does not deaminate either serine or alanine so that these amino-acids cannot be intermediates.



(VII)



(VIII)



It will be seen that the conjugate base of (V)←→(VI) is (VII) and that a facile elimination reaction should be possible in this species giving the anion of indole and (VIII), which on hydrolysis would give pyruvic acid, ammonia and pyridoxal phosphate.

J. Harley-Mason

University Chemical Laboratory, Cambridge, England, October 20, 1953.

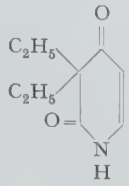
Zusammenfassung

Für den biosynthetischen Vorgang: Indol + Serin → Tryptophan wird ein detaillierter chemischer Reaktionsverlauf vorgeschlagen. Der Verlauf des Abbaus von Tryptophan zu Indol, Brenztraubensäure und Ammoniak wird in ähnlicher Weise gedeutet.

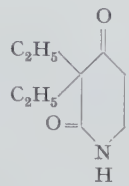
[1] I. C. Gunsalus, W. W. Umbreit, and W. A. Wood, J. biol. chem. *170*, 313 (1947).

Synthese neuer Schlafmittel der Pyridin- und Piperidinreihe

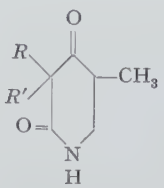
Seit der Einführung des Veronals in die Therapie (1903) ist eine fast unübersehbare Zahl alkylierter Barbitursäuren hergestellt worden, von denen viele als Arzneimittel Verwendung finden. Um dem Wunsch nach Abwechslung und den verfeinerten Bedürfnissen der Therapie Rechnung zu tragen, erwies es sich als notwendig, neue Schlafmittel mit spezifischerer Wirkung und zunehmender therapeutischer Breite in anderen chemischen Klassen zu suchen. Auf Grund theoretischer Überlegungen wurden in den dialkylierten Derivaten des 2,4-Dioxypyridins[1] neue Schlafmittel gefunden, die weitgehender Variation fähig sind. Zufolge ihrer besonderen pharmakologischen und klinischen Vorzüge wurden das 2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-tetrahydropyridin I (*Persedon*) als Schlafmittel und das 2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-piperidin II (*Sedulon*) als Hustenmittel in die Therapie eingeführt.



I



II

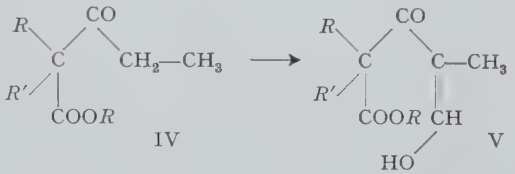


III

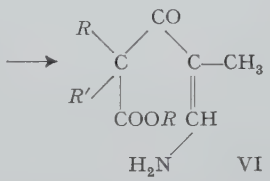
Es erschien nun interessant, 3,3-Dialkyl-tetrahydropyridin- und -piperidinderivate mit weiteren Substituenten zu untersuchen.

Unter der grossen Zahl der pharmakologisch geprüften neuen Verbindungen verdienen die 2,4-Dioxo-3,3-dialkyl-5-methyl-piperidine der Formel III dank ihrer intensiven und langdauernden Schlafwirkung bei guter Verträglichkeit besonderes Interesse. Zu ihrer Herstellung haben wir drei verschiedene Wege beschritten, wobei jedesmal über verschiedene Zwischenprodukte dieselben Endprodukte gewonnen werden konnten.

1. *Aus Propionyl-dialkylessigestern:* Diese Synthese entspricht der in der Festschrift Emil Barell[1] angegebenen:

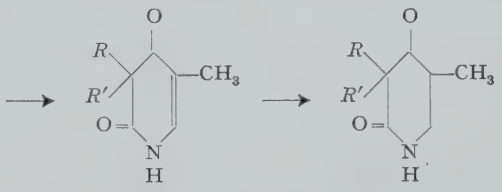


IV V



VI

R und *R'* bedeuten gleiche oder verschiedene Alkylreste



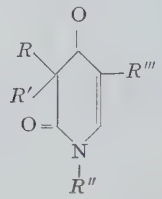
VII III

Propionyl-dialkyl-essigester (IV) lassen sich über die Oxymethylen-Verbindungen (V) in die α,α-Dialkyl-γ-aminomethylen-propionylessigester (VI) überführen, die durch alkalische Kondensationsmittel zu den entsprechenden 2,4-Dioxo-3,3-dialkyl-5-methyl-tetrahydro-pyridinen (VII) zyklisiert werden. Bei der katalytischen Reduktion werden daraus die entsprechenden Piperidine (III) gewonnen. Diese Synthese ist wenig ausgiebig, da die Propionyl-dialkyl-essigester (IV) relativ schwer zugänglich sind und auch die Überführung in die Oxymethylen-Verbindungen (V) nur mit schlechter Ausbeute verläuft. Die Bedeutung dieses Weges liegt hauptsächlich in der gesicherten Konstitution der Endprodukte.

[1] O. Schnider, Festschrift Emil Barell *1936*, 195.

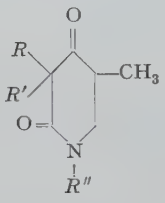
[1] O. Schnider, Festschrift Emil Barell *1936*, 195.

Tabelle I



R	R′	R″	R‴	Smp.	C%		H%		N%	
					berechnet	gefunden	berechnet	gefunden	berechnet	gefunden
C_2H_5	C_2H_5	H	CH_2OH	138–140°	60,88	60,73	7,67	7,60		
C_2H_5	C_2H_5	H	CH_3	140–141°	66,27	66,39	8,34	8,24		
C_2H_5	C_2H_5	CH_3	CH_2OH	68–70°	62,53	62,48	8,12	7,83		
$CH_3CH_2CH_2$	$CH_3CH_2CH_2$	H	CH_2OH	98°					6,22	6,46
$CH_3CH_2CH_2$	$CH_3CH_2CH_2$	H	CH_3	118°	68,86	68,40	9,15	9,13	6,69	6,77
C_2H_5	C_2H_5	CH_3	CH_3	68°	67,68	67,69	8,78	8,70		

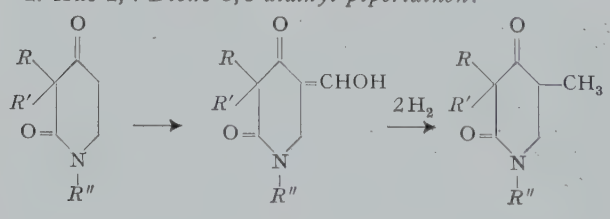
Tabelle II



R	R′	R″	Smp.	C%		H%		N%	
				berechnet	gefunden	berechnet	gefunden	berechnet	gefunden
CH_3	CH_3	H	110–111°					9,04	9,38
CH_3	CH_3	CH_3	Kp. 12/138°					8,28	8,53
CH_3	C_2H_5	H	97–99°	63,87	64,26	8,94	8,99	8,28	8,44
CH_3	C_2H_5	CH_3	Kp. 20/163°					7,65	7,81
C_2H_5	C_2H_5	H	75–76°	65,55	65,51	9,35	9,60		
C_2H_5	C_2H_5	CH_3	97°	66,96	67,16	9,70	9,85		
$CH_3CH_2CH_2$	$CH_3CH_2CH_2$	H	107°	68,26	68,09	10,01	9,83		

Die pharmakologischen Prüfungen wurden in unserer medizinischen Forschungsabteilung von Dr. B. Pellmont, die Analysen in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung Dr. H. Waldmann) durchgeführt.

2. *Aus 2,4-Dioxo-3,3-dialkyl-piperidinen:*



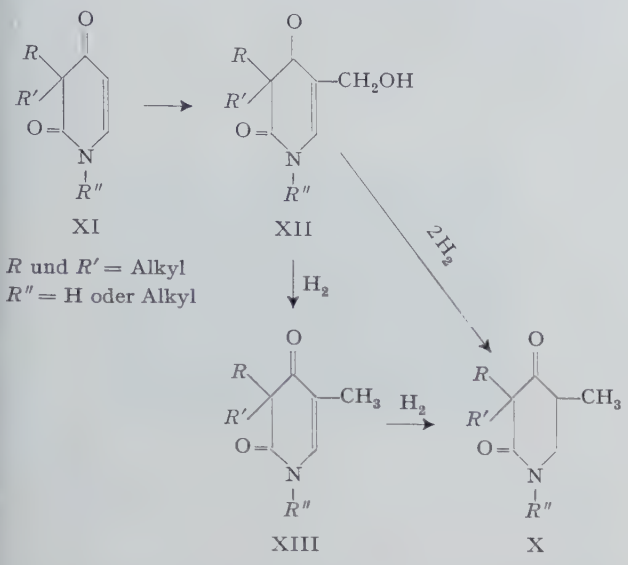
VIII IX X

R und *R′* = Alkyl, *R″* = H oder Alkyl

Eine zweite Möglichkeit zur Herstellung von Verbindungen des Typus III ergibt sich aus der Tatsache, dass die nach der früher beschriebenen Methode[1] gewonnenen 2,4-Dioxo-3,3-dialkyl-piperidine (VIII) bei der Behandlung mit Ameisensäureester und pulverisiertem Natrium die Oxymethylen-Verbindungen (IX) liefern, welche zu den 5-Methyl-piperidinderivaten (X) hydriert werden können[2].

[1] O. Schnider, Festschrift Emil Barell *1936*, 195.
[2] Schweizerische Patentanmeldung G 72495 vom 5. Oktober 1951.

3. *Aus 2,4-Dioxo-3,3-dialkyl-tetrahydropyridinen:*



R und R' = Alkyl
R'' = H oder Alkyl

Die ausgiebigste und einfachste Gewinnungsmethode wurde durch die überraschende Feststellung gefunden, dass sich 2,4-Dioxo-3,3-dialkyl-tetrahydropyridine und ihre N-Alkylderivate (XI) mit Formalin in Gegenwart von molekularen oder katalytischen Mengen Natriumsulfit[1] zu den 2,4-Dioxo-3,3-dialkyl-5-oxymethyl-tetrahydro-pyridinen (XII) oder ihren N-Alkyl-derivaten umsetzen. Diese im allgemeinen gut kristallisierenden und beständigen Oxymethyl-Verbindungen (XII) unterscheiden sich erwartungsgemäss von den Oxymethylen-Verbindungen (IX) sowohl in ihren UV.-Spektren und andern physikalischen Eigenschaften als auch in ihrem Reaktionsvermögen. Die Oxymethyl-Verbindungen (XII) lassen sich leicht katalytisch hydrieren, wobei zunächst die Oxymethyl- in die Methylgruppe übergeht. Unterbricht man die Hydrierung nach Aufnahme von einem Mol Wasserstoff, so erhält man in praktisch quantitativer Ausbeute die 2,4-Dioxo-3,3-dialkyl-5-methyl-tetrahydropyridine (XIII). Diese lösen, sofern $R'' = H$ ist, sich wie die Ausgangsmaterialien (XI) ($R'' = H$) in Alkalien und können mit Säuren aus diesen Lösungen unverändert wieder gefällt werden. Sie sind in organischen Lösungsmitteln leicht, in Wasser ziemlich schwer löslich. Sie erzeugen schon in kleinen Dosen Schlaf, während die Oxymethyl-Verbindungen (XII) wirkungslos sind. Intensität und Dauer der Wirkung sind noch grösser bei den 2,4-Dioxo-3,3-dialkyl-5-methyl-piperidinen (X), die sowohl aus den Oxymethyl-Verbindungen (XII) direkt als auch aus den 2,4-Dioxo-3,3-dialkyl-5-methyl-tetrahydro-pyridinen (XIII) durch katalytische Hydrierung leicht gewonnen werden können[2].

O. Schnider, H. Frick und A. H. Lutz

Wissenschaftliche Laboratorien der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG., Basel, den 19. Februar 1954.

Summary

2,4-Diketo-3,3-dialkyl-5-methyl-piperidines and their N-alkyl-derivatives proved to be highly active and long-lasting, well-tolerated hypnotics. Three different methods for their preparation are described.

[1] Die Reaktion gelingt auch in Gegenwart anderer Sulfite, nicht aber mit Natriumbisulfit oder Alkalien.

[2] Schweizerische Patentanmeldung G 79115 vom 22. April 1952.

Selektive Ionenaustauscher für Fe^{3+} [1]

Das selektive Adsorptionsvermögen von Ionenaustauschern ist weitgehend von der Art, Dichte und Verteilung der funktionellen Gruppen im Austauscher abhängig. Diesbezügliche Untersuchungen an Polyakrylsäure- und Pektinsäure-Ionenaustauschern für Alkali- und Erdalkaliionen sind in einer früheren Arbeit veröffentlicht worden[2]. Durch Einbau von funktionellen Gruppen, die zur Komplexbildung mit Kationen der Aussenlösung befähigt sind, kann diese Selektivität noch sehr gesteigert werden[3].

Es ist bekannt, dass Hydroxamsäuren[4] stabile, stark rot gefärbte Komplexe mit Fe^{3+}-Ionen bilden. Nach neuen Untersuchungen wird auch vermutet, dass in gewissen Proteinen Hydroxamsäuregruppen eingebaut sind, die für die starke Bindung von Cu^{2+} und speziell von Fe^{3+} verantwortlich sind[5]. Es war daher naheliegend, zu versuchen, solche Gruppen in Kationenaustauscher einzubauen, um Harze mit grösserer Selektivität für Fe^{3+} zu erhalten.

Amberlite IRC-50, ein Kationenaustauscher mit Karboxylgruppen (auf Basis von Akrylsäurederivaten[6]), lässt sich mit Thionylchlorid zum Säurechlorid umsetzen[7]. Durch Behandlung mit Hydroxylamin kann dieses Säurechlorid in die Hydroxamsäure übergeführt werden. Der Umsetzungsgrad war bisher noch gering. Durch Verwendung kleinerer und schwächer vernetzter Körner hoffen wir, diesen erhöhen zu können.

Zur Herstellung des analogen Pektinsäurederivates eignet sich dieser Weg infolge der Instabilität dessen Säurechlorides nicht. Jedoch reagiert der leicht herzustellende Methylester[8] der mit Formaldehyd vernetzten Pektinsäure[9] gut mit Hydroxylamin unter Bildung der Hydroxamsäure[10] mit nahezu 100%igem Umsatz.

Beide Derivate sind farblos, färben sich aber bereits beim Kontakt mit stark verdünnter $FeCl_3$-Lösung intensiv rotbraun. Unter den gewählten Versuchsbedingungen wird die überstehende Lösung vollständig entfärbt, während bei den unveränderten Austauschern unter gleichen Bedingungen die Lösung deutlich gefärbt bleibt.

Es sei noch erwähnt, dass das Hydroxamsäurederivat der unvernetzten Pektinsäure[10] bei der Zugabe von verdünnter $FeCl_3$-Lösung sofort ausflockt.

Die Untersuchung über die Herstellung der genannten Hydroxamsäurederivate sowie die Bestimmungen der Selektivitätskoeffizienten werden weitergeführt.

Den Herren dipl. sci. nat. K. Hutschneker und Dr. J. Solms sind wir für Anregungen dankbar. – Die vorliegende Arbeit wurde durch Mittel aus dem Weinbaufonds des Eidgenössischen Volks-

[1] 4. Mitteilung über Ionenaustauscher[2].

[2] 3. Mitteilung: H. Deuel, K. Hutschneker und J. Solms, Z. Elektrochem. *57*, 172 (1953).

[3] A. Skogseid, Diss. (Oslo 1948). – H. P. Gregor, Abstr. 120th Meeting Amer. Chem. Soc. *1951*, 11 N. – H. P. Gregor *et al.*, Ind. Eng. Chem. *44*, 2834 (1952). – W. A. Kljatschko, Ber. Akad. Wiss. UdSSR *81*, 235 (1951), ref. Chem. Zbl. *1952*, 5377.

[4] F. Mathis, Bull. Soc. Chim. France *1953*, 9 D.

[5] E. J. Cohn *et al.*, Disc. Faraday Soc. *13*, 176 (1953). – S. Fiala und D. Burk, Arch. Biochem. *20*, 172 (1949).

[6] G. F. D'Alelio, U. S. Patent 2340111 (25. Januar 1944).

[7] N. Grubhofer und L. Schleith, Naturwissenschaften *40*, 508 (1953).

[8] H. Deuel, G. Huber und R. Leuenberger, Helv. chim. Acta *33*, 1226 (1950).

[9] H. Deuel, Helv. chim. Acta *30*, 1269 (1947).

[10] M. A. G. Kaye und P. W. Kent, J. Chem. Soc. *1953*, 79.

wirtschaftsdepartementes ermöglicht. Wir danken bestens für diese Unterstützung.

J.-P. Cornaz und H. Deuel

Agrikulturchemisches Institut der Eidgenössischen Technischen Hochschule, Zürich, den 1. Dezember 1953.

Résumé

Les acides hydroxamiques de deux échangeurs d'ions – sur base d'acide acrylique et sur base d'acide pectique – ont été préparés. Ils sont sélectifs pour Fe^{3+}.

Observation et étude quantitative de corpuscules d'aspect virusal dans des cultures de sarcome de Rous

Depuis 1948, la mise en évidence du virus dans les cellules du sarcome de Rous a toujours été un de nos principaux objets de recherche. Nous avons été d'autant plus encouragés dans cette étude qu'au début nous avons vu quelques cellules dans lesquelles se trouvaient des grains très comparables à ceux figurés par Claude, Porter et Pickels[1] et considérés par ces auteurs comme l'agent du sarcome[2]. Par la suite, des images de cet ordre ne furent plus jamais retrouvées malgré un perfectionnement constant de notre technique, et dans des milliers de cellules parfaitement fixées le cytoplasme ne décelait aucun élément structural différent de ceux que l'on rencontre dans des macrophages spléniques d'un poulet normal. Les conclusions de ces recherches négatives ont été publiées dans un travail récent (Bernhard et Oberling[3]).

Pensant que le virus se trouve peut-être dans les cellules sarcomateuses sous forme masquée, c'est-à-dire non visible au microscope électronique, nous avons cherché à déterminer la production de virus corpusculaires par des procédés qui produisent l'induction de la lysogénie chez les microbes infectés d'une façon latente par un bactériophage. En nous basant sur les expériences bien connues à l'heure actuelle, de Lwoff[4] et en nous inspirant d'une suggestion de Latarjet[5], nous avons eu recours aux rayons X et à l'action d'isotopes radioactifs. Des fragments de sarcome de Rous ayant poussé sur des poulets agés de 6 à 12 mois, des poussins de 12 à 15 jours, sur des membranes chorio-allantoïdes et dans le sac vitellin de l'œuf embryonné, furent mis en culture sur Formvar, en goutte pendante, selon la technique indiquée par Claude, Porter et Pickels.

24 h après la mise en culture, les cellules, en prolifération active, furent soumises à l'action des rayons X à des doses variant entre 300 et 1200 *r*. Dans une autre série d'expériences le milieu de culture fut additionné d'alcool radioactif ($CH_3C^{14}H_2OH$) à des doses de 0,25 à 2 microcuries par 100 cm^3 de milieu de culture. Les cultures furent fixées aux vapeurs d'acide osmique 24 h après l'irradiation ou après 48 h de séjour dans le milieu radioactif. Après fixation les préparations furent lavées pendant 30 min à 1 h dans de l'eau distillée, décollées et montées sur treillis suivant la technique habituelle. L'examen des treillis fut effectué au microscope électronique Trüb-Täuber à 50 kV.

On fut d'emblée frappé de voir dans certaines préparations un grand nombre de corpuscules sphériques assez osmiophiles, d'un diamètre d'environ 60 à 90 mμ. L'homogénéité de ces granules, tant au point de vue de leur densité que de leur dimension, est remarquable. Ces grains se trouvent en grande quantité disposés librement entre les cellules (Fig. 1) ou englobés dans des

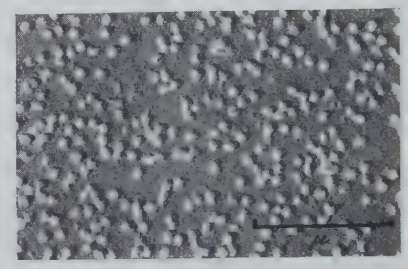


Fig. 1. Apparition de nombreuses particules extra-cellulaires entre 60 et 80 mμ de diamètre, éparpillées sans ordre entre les cellules. Culture de sarcome de Rous, traitée à l'alcool C^{14}. Ombrage. Grossissement 18000 ×.

débris cytoplasmiques de préparations dont les cellules ont manifestement souffert. Celles-ci présentent fréquemment des phénomènes de cytolyse avancée, peut-être dus à l'action des rayons X (Fig. 2). Dans des cas plus rares cependant, on voit des cellules encore relativement conservées, chargées de ces mêmes grains et réalisant des aspects absolument identiques à ceux décrits par Claude, Porter et Pickels (Fig. 3). Il n'est pas toujours possible dans ces cas, d'exclure des phénomènes d'adsorption à la surface de la membrane cellulaire, et cependant la disposition des grains dans les débris cytoplasmiques suggère l'existence de rapports beaucoup plus étroits que ceux d'une simple adsorption. On voit en effet des flocons cytoplasmiques au sein desquels des grains semblent se dégager comme d'une matrice pour former des amas compacts de corpuscules

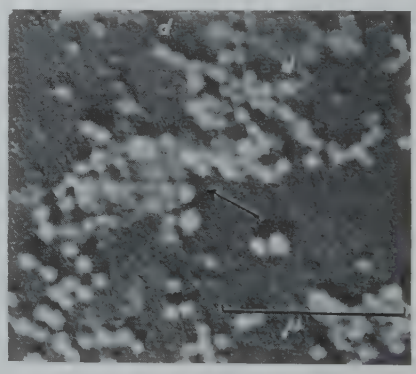


Fig. 2. Débris cytoplasmiques (*d*) avec des amas et des chaînettes de corpuscules d'aspect virusal dans une culture de sarcome de Rous, traitée à l'alcool C^{14}. La flèche → indique un fragment qui semble se transformer entièrement en corpuscules. Préparation ombrée. Grossissement 24000 ×.

rangés géométriquement en quinconce (Fig. 2 et 4). Ces amas se dispersent ensuite en granulations isolées ou groupées en courtes chaînettes. Dans un très petit nombre de cas ces mêmes faits s'observent à l'intérieur des cellules où les amas de grains peuvent prendre des aspects très réguliers, tout à fait comparables à des corps d'inclusions (Fig. 5).

[1] A. Claude, K. R. Porter et E. G. Pickels, Cancer Res. *7*, 421 (1947).

[2] Ch. Oberling, W. Bernhard, M. Guerin et J. Harel, Bull. Cancer *37*, 2 (1950).

[3] W. Bernhard et Ch. Oberling, Bull. Cancer *40*, N° 2 (1953).

[4] A. Lwoff et A. Gutmann, Ann. J. Pasteur *78*, 711 (1950).

[5] Latarjet, Communication personnelle.

Etant donné l'abondance des grains dans certaines de nos préparations, nous avons pensé au début qu'il s'agissait effectivement d'un phénomène analogue à celui d'une induction lysogénique. Nous fûmes frappés, cependant, par le nombre relativement faible de *cultures* dans lesquelles ce phénomène fut observé (26 sur 272 soit 9,5%); en établissant la proportion de *cellules* porteuses de grains par rapport à celles qui en sont indemnes, on constate que 25 cellules seulement contiennent des grains pour 6600 cellules irradiées qui en sont dépourvues (soit 0,38%). Comme contrôle nous avons examiné 3800 cellules de sarcome de Rous non irradiées dans lesquelles 5 cellules se sont trouvées porteuses de grains (soit 0,13%). Enfin, des macrophages de rate de poulet embryonnaire ont été soumis au même traitement, et sur 104 cultures avec un nombre total de 1735 cellules, on a trouvé dans une seule région extracellulaire très limitée, quelques granules apparemment identiques à ceux précédemment décrits.

Les grains que nous venons d'observer sont identiques à ceux figurés par Claude, Porter et Pickels. C'est la première fois que nous avons retrouvé exactement les mêmes images que celles reproduites par les auteurs précités, fait qui, à notre connaissance, n'a été signalé jusqu'ici dans aucun travail. Quant à la question de savoir s'il s'agit de l'agent causal du sarcome de Rous, nous ne pouvons que répéter les arguments avancés par les auteurs américains. Il faut insister cependant sur cette notion élémentaire, que l'identification morphologique d'un virus comme d'un microbe n'est pas infaillible, et l'on peut, exceptionnellement, voir des éléments identiques dans des tissus normaux comme le montre une de

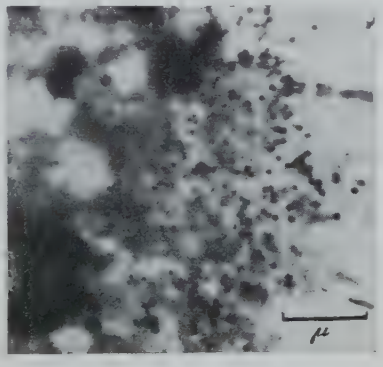


Fig. 3. Autre cellule de la préparation précédente. Cytoplasme périphérique rempli par ces mêmes corpuscules groupés ici en amas et en courtes chaînettes.
Grossissement 11000 ×.

nos préparations. Nous retrouvons ici le même phénomène décrit par Harel et Vigier dans leur étude sur le virus de l'érythroblastose aviaire, d'où il ressort d'une façon évidente que des grains morphologiquement identiques au virus peuvent se trouver dans le plasma normal, mais en nombre infiniment moins élevé[1].

D'autre part, malgré le chiffre plus élevé de cas positifs après irradiation, nous ne sommes pas convaincus que celle-ci ait sensiblement favorisé l'apparition de grains par suite d'une action inductrice. Il est bien possible, en effet, qu'ayant à faire à des cellules irradiées, notre attention ait été tout particulièrement portée vers les cellules endommagées alors que dans les examens antérieurs nous avons toujours eu comme principe d'examiner uniquement les cellules parfaitement conservées à chondriocontes en très bon état, et que nous avons toujours cherché à obtenir une pureté parfaite des préparations en éliminant tous les éléments cytolysés. Il est possible aussi que l'âge moyen des animaux, nettement inférieur à celui des poulets de nos expériences antérieures et l'emploi fréquent de tissus sarcomateux provenant de cultures dans l'œuf, déjà utilisées par Claude et coll., ait contribué à fournir des cellules sarcomateuses riches en virus corpusculaires. La filtrabilité de ces tumeurs à croissance rapide et très myxomateuses a toujours été très élevée, mais pas plus que dans nos expériences précédentes qui ne nous ont pas permis de voir des corpuscules virusaux. Leurs extraits acellulaires, obtenus par ultra-centrifugation et testés sur la membrane chorioallantoïdienne d'embryons étaient cependant actifs dans pratiquement tous les cas à la dilution de 10^{-7}.

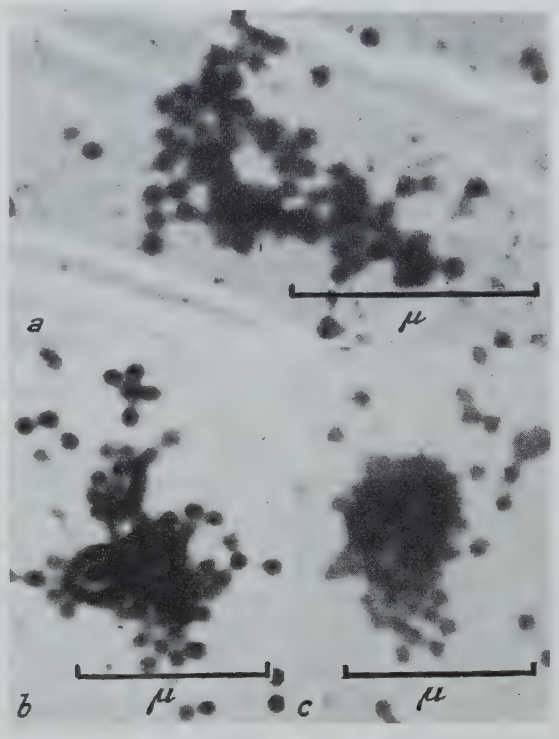


Fig. 4*a–c*. Colonies isolées de corpuscules retrouvés entre les cellules lysées d'un sarcome de Rous; leur disposition évoque celle de staphylocoques en croissance. Dans la Figure *c* les éléments sont disposés en quinconce. Les Figures *a* et *c* proviennent de préparations non irradiées, Figure *b* d'une culture irradiée aux rayons X à 600 *r*.
Grossissement entre 25000 et 35000 ×.

Quoi qu'il en soit, nous croyons que l'utilisation de tumeurs très actives provenant d'animaux jeunes et l'examen de cellules en voie d'histolyse, que nous avions toujours l'habitude d'écarter lors de nos examens antérieurs par des lavages intempestifs, ont favorisé la mise en évidence d'un virus dans les cellules du sarcome de Rous. Quant au rôle de l'irradiation, il ne nous paraît pas nettement établi. Nous espérons qu'il ressortira d'une façon plus nette d'expériences actuellement en cours.

Comme résultats nouveaux de ces recherches nous retiendrons:

1° Que dans le sarcome de Rous, il y a des corpuscules d'aspect virusal, visibles au microscope électronique, mais dans un pourcentage trè réduit de cellules. Ceci est

[1] J. Harel et Ph. Vigier, Bull. Cancer *40*, n° 2 (1953).

en accord parfait avec les calculs établis par Carr[1] sur des bases toutes différentes.

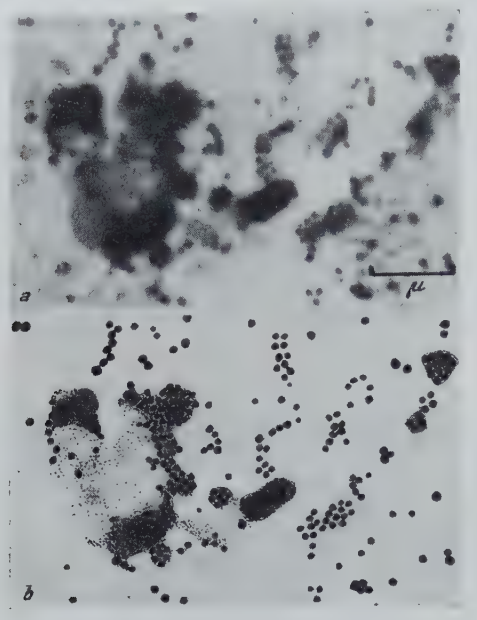


Fig. 5*a*. Portion cytoplasmique d'une cellule sarcomateuse traitée à l'alcool C^{14}. Présence de nombreuses colonies de corpuscules dont quelques-unes prennent l'aspect de véritables corps d'inclusion qui paraissent se constituer à partir de masses très denses et homogènes. Grossissement 11000 ×.

Fig. 5*b*. Dessin du même endroit destiné à mieux montrer la structure fine des corps denses, visibles seulement par transparence sur le cliché original.

2° Que les corpuscules-virus en voie de formation peuvent prendre l'apparence de corps d'inclusion ou d'ébauches de figures cristalloïdes, comparables à celles mises en évidence par Wyckoff[2] dans certains bactériophages et autres virus.

Nous tenons à exprimer notre reconnaissance à Mme Lise Dugied et à Mlle Henriette Goaréguer pour leur collaboration technique qui nous a été très précieuse.

Ch. Oberling, W. Bernhard,
Mme A. Dontcheff et P. Vigier

Institut de Recherches sur le Cancer, Villejuif (Seine), France, le 11 août 1953.

Zusammenfassung

In vitro gezüchtete Zellen des Rous'schen Sarkoms wurden der Wirkung von Röntgenstrahlen und radioaktivem Alkohol ($CH_3C^{14}H_2OH$) ausgesetzt und darauf elektronenoptisch untersucht. In einem geringen Prozentsatz der untersuchten Kulturen (9,5%) konnten virusartige Partikelchen von 60 bis 90 mμ Durchmesser intra- oder extrazellulär dargestellt werden, die mit den von Claude, Porter und Pickels gefundenen identisch sind und wahrscheinlich dem Rousschen Virus zugeordnet werden können. Es wurden Kolonien von solchen Gebilden intrazytoplasmatisch in Form von Einschlusskörperchen beobachtet. Auch unbestrahlte Kontrollen von Sarkomzellen wiesen Viruskörperchen auf, wenn auch bisher in geringerem Prozentsatz.

Es ist vorderhand noch unsicher, ob der Bestrahlung eine primäre Rolle in der Darstellbarkeit dieser Viren zukommt.

[1] J. G. Carr, Proc. Roy. Soc. (Edinburgh [B] *62*, 247 [1947]).

[2] R. W. G. Wyckoff, Presse médicale *58*, n° 82, 25 décembre 1950. Article dans «Science in Progress» [7], Ed. Baitsell, Yale University Press 1952.

Metabolic Effects of Neopyrithiamine and the Aneurin Contents in the Tissues of the Rat

In earlier researches[1] on the metabolic alterations produced in the rat treated with Neopyrithiamine (N.P.), we observed an increase in the blood pyruvate, decrease of the R.Q. and a decrease in the energetic metabolism (H.P.) of the same entity as demonstrated by rats on an aneurin-deprived diet (3–4 weeks); a more marked diminution of muscular glycogen, and a more rapid onset of muscular fatigue in the isolated muscle (diaphragm) in contrast to the rats on a vitamin deprived diet. After administration of glucose (1 g) *per os*, we noted no increase of the H.P. and R.Q., contrary to what is observed in the control rats and in the rats on an aneurin-deprived diet (3–4 weeks[2]). From these results we concluded that the avitaminosis B_1 produced in a short time by the action of antivitamin B_1 (N.P.) was more marked than that which is obtained after 3–4 weeks of an aneurin-deprived diet. Particularly interesting to us was the lack of a change in the H.P. and R.Q. after the administration of glucose and, since the observation was based on only two experiments due to the small quantity of N.P. at our disposal, we thought it proper to repeat it, as soon as we received a further quantity of N.P., kindly put at our disposal by Merck House (New York[3]).

On other 3 groups (2 animals in each group; white rats, 75–85 g) treated with endoperitoneal injection of N.P. (5 mg *pro die* for 5–6 days consecutively), we confirmed what we had previously observed that after introduction of glucose the R.Q. and especially the H.P. remain practically unchanged, which shows the lack of utilization of the glucides, under the action of the antivitamin. The R.Q. and H.P. were determined on groups of two animals each kept under a glass bell of known capacity for 10'. The samples of air were analyzed with the Haldane-Margaria apparatus. The glucose (1 g in 1 ml of water) was administered by sound. The determinations were made after 40–60 min. The results are shown in Table I. The fact that the non-utilization of the glucides is due entirely or in part to an altered mechanism of intestinal absorption was not taken into consideration in the present researches.

To explain the different behaviour obtained with N.P., we thought it expedient to determine the contents of the total aneurin in the tissues (thiochrome method[4] with adsorption on Decalso and elution with acid KCl), considering it to be a reasonable supposition that the gravity of the avitaminosis must be preceded to an equal extent by loss of vitamin in the tissues.

We have taken into consideration (as shown by Sealock and White[5] an interference of the thiochrome

[1] L. de Caro and G. Rindi, Boll. Soc. ital. Biol. sperim. *28*, 1869 (1952).

[2] L. de Caro, C. Casella, and G. Rindi, Exper. *8*, 431 (1952).

[3] We particularly thank Dr. K. Folkers for his kind and frequent offers of samples of Neopyrithiamine.

[4] Association of Vitamine Chemists, Inc., *Methods of Vitamin Assay*, 2nd Ed. (Interscience Publishers, New York, 1951), p. 111.

[5] R. R. Sealock and H. S. White, J. Biol. Chem. *181*, 393 (1949)

Table I

Rats	H.P. (Cal/m²/h)		R.Q.	
	Before	After glucose administration	Before	After glucose administration
Neopyrithiamine*	58·7	48·5	0·73	0·72
Neopyrithiamine*	44·2	42·4	0·64	0·65
Neopyrithiamine	50·2	49·9	0·67	0·84
Neopyrithiamine	48·6	46·4	0·84	0·76
Neopyrithiamine	54·6	49·8	0·75	0·91
	51·2 ± 2·5	47·5 ± 1·3	0·72 ± 0·03	0·77 ± 0·045
Avitaminosis**	58·1 ± 2·2	67·2 ± 1·9	0·78 ± 0·007	0·92 ± 0·006
Controls**	69·8 ± 1·9	75·1 ± 1·2	0·81 ± 0·01	0·93 ± 0·005

* L. de Caro and G. Rindi, Boll. Soc. ital. Biol. sperim. *28*, 1869 (1952). ** L. de Caro, C. Casella, and G. Rindi, Exper. *8*, 431 (1952).

method with N.P., and in an effort to diminish this interference, we have reduced the oxidation time to the minimum (35 s) by collateral tests of determination of aneurin in the presence of various quantities of N.P. The results are shown in Table II together with the blood pyruvate values (Lu method, modified by Fornaroli[1]).

Comparing the level of aneurin of the tissues in animals treated with N.P. with those of deprived animals on an avitaminic diet of several days duration, it is observed that: in muscle N.P. lowers the aneurin contents to a level corresponding to a 5–10 day avitaminosis; in the liver the contents is lowered to a level equal to a 10-day avitaminosis; in the brain N.P. lowers the contents of aneurin to a conspicuous degree, bringing the level to approximately one half of that which is observed after 3 weeks of avitaminosis. N.P. shows, therefore, a particular specificity in lowering the aneurin contents of nervous tissue (brain), which, as is known, and as our results confirm, is the most resistant in respect to aneurin loss during avitaminosis on a diet completely lacking in vitamin B_1. The lack of utilization of the glucides in avitaminosis B_1 seems to be in relation to a low level of aneurin present in nervous tissue, a level that is very seldom obtained with a deficient diet, but which is obtained rapidly with the administration of N.P.

[1] P. Fornaroli, Boll. Soc. ital. Biol. sperim. *15*, 511 (1940).

In conclusion:

Rats treated with Neopyrithiamine (N.P.), in comparison to avitaminotic rats resulting from a diet lacking in aneurin, and the controls, do not show an increase in R.Q. and H.P. after glucose administration.

N.P. shows a particular specificity in lowering the aneurin contents of nervous tissue (brain), lowering it approximately to one half of the level obtained after 23 days of avitaminosis (diet).

The lack of utilization of glucides, as is shown by the absence of a metabolic response after glucose administration, seems to be in relation to a low level of aneurin in the nervous tissue.

L. de Caro, G. Rindi, and E. Grana

Institute of Human Physiology, University of Pavia, September 23, 1953.

Riassunto

Ratti trattati con neopiritiamina presentano un contenuto particolarmente basso di aneurina nel tessuto nervoso (cervello) e non rispondono alla somministrazione di glucoso (per os) con aumento di Q.R. e di produzione calorica come, invece, fanno i controlli e i ratti carenzati mediante la dieta (3–4 settimane).

Table II

Rats	Blood pyruvic acid mg/100 g	Aneurin content (total) in the tissue μg/g		
		Liver	Muscle	Brain
Vitamin B_1 deprived diet				
days 0	1·35 ± 0·07	7·42 ± 0·15	1·60 ± 0·05	3·38 ± 0·07
days 5	1·77 ± 0·06	2·82 ± 0·23	0·80 ± 0·07	2·89 ± 0·14
days 10	1·42 ± 0·11	1·31 ± 0·21	0·52 ± 0·06	2·07 ± 0·12
days 15	2·16 ± 0·37	0·91 ± 0·10	0·34 ± 0·03	1·37 ± 0·10
days 18	2·37 ± 0·26	0·57 ± 0·05	0·40 ± 0·06	1·37 ± 0·16
days 23	2·94 ± 0·42	0·71 ± 0·09	0·31 ± 0·02	1·18 ± 0·10
Neopyrithiamine				
6 mg × 5 days	3·54	2·08	0·75	0·67
6 mg × 5 days	1·28	1·44	0·65	0·55
6 mg × 6 days	2·27	1·19	0·54	0·57
6 mg × 6 days	2·12	1·20	0·81	0·53
6 mg × 6 days	1·93	1·05	0·75	0·57
6 mg × 6 days	1·96	1·02	0·79	0·58
	2·18 ± 0·30	1·33 ± 0·16	0·71 ± 0·04	0·57 ± 0·02

Elektrocortin-Wirkung im Glykogentest

Für Versuche im sogenannten Glykogentest wurde uns von den Herren Dr. Wettstein und Dr. Neher unserer chemischen Forschungslaboratorien eine geringe Menge reinen Elektrocortins zur Verfügung gestellt.

Nach Befunden von Simpson *et al.*[1], Desaulles *et al.*[2] und Gross[3] hat sich Elektrocortin auf die Elektrolytausscheidung als bedeutend wirksamer erwiesen als freies Desoxycorticosteron. Da Desoxycorticosteron nur geringe Wirksamkeit im Glykogentest zeigt und bei Nebennierensteroiden im allgemeinen eine Abnahme der Kohlehydrataktivität mit zunehmender Elektrolytwirksamkeit angenommen wird, stellt sich die Frage, welche Wirksamkeit Elektrocortin im Glykogentest im Vergleich zu Desoxycorticosteron und anderen Nebennierensteroiden besitzt. Damit könnte eine weitere Eingruppierung der qualitativen Wirkung des Elektrocortins erzielt werden. Der Befund von Knauff *et al.*[4], dass weitgehend an elektrolytwirksamem Faktor angereicherte, gereinigte Extrakte aus Nebennieren im Leberglykogentest nach Venning *et al.*[5] unwirksam sind, könnte im Sinne der geringen Kohlehydratwirksamkeit von Elektrocortin gegenüber Desoxycorticosteron gedeutet werden, doch geben die Autoren die auf Elektrolytaktivität bezogene Dosierung ihrer Extrakte nicht an.

Wir haben die Kohlehydrataktivität von reinem Elektrocortin mit der uns zur Verfügung gestellten geringen Menge im Leberglykogentest nach Venning *et al.*[5], modifiziert nach Sprechler[6], an nebennierenlosen F.f.a.-Mäusen geprüft. Die Glykogenbestimmung erfolgte nach Good *et al.*[7] mit der Modifikation, dass die Leber sofort nach Tötung der Tiere schnellstens entfernt, sofort in flüssiger Luft gefroren, auf einer Mikrotorsionswaage gewogen und in gefrorenem Zustande in die kochende Lauge eingebracht wurde.

Insgesamt standen uns etwas mehr als 2 mg Elektrocortin zur Verfügung, die wir in Dosen von 30, 100 und 300 γ an je 5 Tiere subkutan verabreicht haben. Die maximale Dosis von 300 γ wählten wir, weil sich freies Desoxycorticosteron in dieser Dosis als eben nachweisbar wirksam erwiesen hat.

In Tabelle I sind die von uns mit Elektrocortin gefundenen Werte in Milligramm Leberglykogen pro 100 g Körpergewicht eingetragen, nebst einigen Vergleichswerten anderer bekannter Nebennierensteroide, die aus Dosiswirkungskurven stammen, welche wir mit grossem Tiermaterial gewonnen haben und demnächst gesondert mitteilen werden.

In Tabelle II sind für Elektrocortin und die Vergleichssteroide die Dosen angegeben, welche nach unseren Versuchen eine Zunahme des Leberglykogens um 200% gegenüber den Kontrollen bewirken (E.D. 200).

Es ergibt sich, dass in einem gewissen Dosenbereich Elektrocortin etwa 30mal wirksamer als freies Desoxycorticosteron ist, das Leberglykogen um einen gleichen Betrag zu erhöhen, dass es aber etwas weniger wirksam ist als Cortison und Corticosteron.

Tabelle I

Behandlung	Tierzahl	Dosis γ/20 g Maus	mg Leberglykogen pro 100 g Körpergewicht	
			absolut	Glykogenzunahme (mg/100 g)
Kontrollen	30	—	18,0	—
Elektrocortin	5	30	42,0	+ 24,0
Elektrocortin	5	100	56,0	+ 38,0
Elektrocortin	5	300	180,0	+162,0
Zum Vergleich				
Cortison (frei)	30	30	60,5	+ 42,5
Corticosteron (frei)	30	60	55,0	+ 37,0
Desoxycorticosteron (frei)	30	300	35,0	+ 17,0
Desoxycorticosteron (frei)	30	3000	52,0	+ 32,0

Tabelle II

Behandlung	Tierzahl	E.D. 200 Dosis, die den Glykogengehalt der Leber um 200% steigert.
Cortison (frei)	30	30 γ/Tier
Corticosteron (frei)	30	60 γ/Tier
Elektrocortin	5	100 γ/Tier
Desoxycorticosteron (frei)	30	3000 γ/Tier

W. Schuler, P. Desaulles und R. Meier

Aus den wissenschaftlichen Laboratorien der Ciba Aktiengesellschaft, Basel den 2. Februar 1954.

Summary

Elektrocortin is 30 times as active as Desoxycorticosterone in raising the liver glycogen to the same degree.

[1] S. A. Simpson, J. F. Tait, A. Wettstein, R. Neher, J. v. Euw und T. Reichstein, Exper. *9*, 333 (1953).

[2] P. Desaulles, J. Tripod, W. Schuler, Schw. med. Wschr. *83*, 1088 (1953).

[3] F. Gross, Acta endocrinol. *15*, 1954 (im Druck).

[4] R. E. Knauff, E. D. Nielson und W. J. Haines, Amer. J. Chem. Soc. *75*, 4868 (1953).

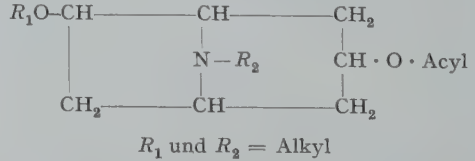
[5] E. H. Venning, E. Kazmin, und J. C. Bell, Endocrinology *38*, 79 (1946).

[6] M. Sprechler, Acta Endocrinol. *6*, 133 (1951).

[7] C. A. Good, H. Kramer und M. Somogyi, J. Biol. Chem. *100*, 485 (1933).

Über einige pharmakologische Untersuchungen synthetischer Alkoxy-tropinderivate

Die erstmalige Darstellung von O-Alkyl-äpfelsäuredialdehyden[1] gestattete die Synthese von neuartigen 6-Alkoxy-tropeinen[2] der allgemeinen Formel:



R_1 und R_2 = Alkyl

Die schon seit einiger Zeit sich im Gang befindliche pharmakologische Untersuchung dieser Substanzen er-

[1] A. Stoll, A. Lindenmann und E. Jucker, Helv. chim. Acta *36*, 1500 (1953).

[2] A. Stoll, E. Jucker und A. Lindenmann, Helv. chim. Acta *37*, (1954) (im Druck).

	Isolierter Kaninchen-Dünndarm Hemmung von		Darmhemmung *in vivo* bei Katze und Hund		Oberflächenanästhesie Cocain = 100	Mydriatische Wirkung	Salivationshemmung	Toxizität LD_{50} i.v. Kaninchen mg/kg
	Acetylcholin	Pilocarpin	Vagusreiz	Pilocarpin				
Präparat A_{III}: 6-Methoxytropin-benzoesäureester · HCl . . .	0,05	0,05	1,0	1,0	40	—	—	3–5
Präparat A_{IV}: 6-Methoxytropin-benzoesäureester-brommethylat	<0,05	<0,05	3,5	2,8	0	—	—	10–15
Präparat B_{III}: 6-Methoxytropin-benzilsäureester · HCl . . .	0,6	2	1,5	1,5	150	0,2	—	ca. 5
Präparat B_{IV}: 6-Methoxytropin-benzilsäureester-brommethylat	4	3,3	21–28	21	0	4	5	20–25
Scopolamin-Brombutylat	2	2	14	14	—	2	2,5	—
Atropin	100	100	100	100	—	100	100	68

öffnet weitere Möglichkeiten für die Analyse der Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkung innerhalb dieser biologisch interessanten Körperklasse. Neben anderen Verbindungen wurden auch 4 Derivate des Methoxytropins untersucht. Einige wesentliche, hiebei gewonnene Ergebnisse sind in der Tabelle zusammengefasst und werden nachfolgend kommentiert.

1. Benzoe- und Benzilsäureester des 6-Methoxytropins (Präparate A_{III} und B_{III}).

Die Prüfung auf Hemmung der Acetylcholinwirkung am isolierten Kaninchendünndarm ergibt eine um mehr als das 10fache stärkere Wirksamkeit des Benzilsäureesters (B_{III}) gegenüber dem Benzoesäureester (A_{III}). Pilocarpin wird im gleichen Test durch B_{III} sogar 40mal stärker gehemmt als durch A_{III}. Bezogen auf Atropin weist B_{III} aber immer noch eine rund 170mal schwächere Acetylcholin- bzw. eine 50mal schwächere Pilocarpin-Hemmung auf. Gegenüber $BaCl_2$-Spasmen sind die beiden Ester A_{III} und B_{III}, wie Atropin selber, weitgehend wirkungslos. Bedeutend geringere Unterschiede zwischen der Wirksamkeit des Atropins und der beiden Methoxytropinester zeigen sich bezüglich der Hemmung neural ausgelöster Darmspasmen *in vivo*. Diese spezifische Wirkung ist bei den quaternisierten Derivaten der Ester A_{III} und B_{III} jedoch noch bedeutend stärker ausgeprägt und wird im folgenden Abschnitt besprochen.

Scopolamin, mit der Sauerstoffbrücke zwischen C_6 und C_7 des Tropingerüstes, zeichnet sich gegenüber Atropin vor allem durch eine stärkere zentralnervöse Wirkung aus. Da das Einführen einer Methoxygruppe am C_6 die Wirksamkeit in ähnlicher Richtung verschieben könnte, wurden die Ester A und B im Vergleich zu Scopolamin auf zentralnervöse Wirksamkeit geprüft. Die durch subcutane Chloraloseinjektion ausgelöste Erregung von Mäusen kann durch Scopolamin in der Dosis von 50–100 mg/kg s.c. gehemmt werden, während höhere Dosen Scopolamin selbst erregend wirken. Präparat B_{III} erweist sich in diesem Test qualitativ und quantitativ gleich gut wirksam wie Scopolamin, während Präparat A_{III} keine erregungshemmende Wirkung zeigt, sondern schon in Dosen von 25 mg/kg s.c. aufwärts zu ausgesprochener Erregung und selbst zu Krämpfen führt, also Wirkungen, die weitgehend analog sind den zentralnervösen Effekten eines anderen Körpers, zu welchem die chemischen Beziehungen auf der Hand liegen, nämlich zum Cocain (Benzoesäureester des Methyl-Ekgonin). Aus letzterem Grund wurden die Präparate A_{III} und B_{III} auch auf eventuelle lokalanästhetische Wirksamkeit geprüft. Überraschenderweise ergibt sich, dass der Benzilsäureester des 6-Methoxytropins (B_{III}) an der Kaninchencornea zu stärkerer Anästhesie führt als der Benzoesäureester (A_{III}), indem A_{III} etwa 2,5mal schwächere, B_{III} jedoch etwa 1,5mal stärkere Aktivität als Cocain aufweist.

2. Brommethylate der Benzoe- und Benzilsäureester des 6-Methoxytropins (Präparate A_{IV} und B_{IV}).

Die schon mehrfach durchgeführte Quaternisierung des Stickstoffs in verschiedenen Tropinderivaten führt zu bemerkenswerten Änderungen der pharmakologischen Aktivität der entsprechenden Präparate[1]. Zumeist wird berichtet, dass die acetylcholinhemmende Wirkung dabei zunimmt und eine stärkere ganglienblockierende Wirkung in Erscheinung tritt. Ausserdem soll es eher zu Abschwächung der Reizwirkungen auf das Zentralnervensystem und zu Verstärkung einer eventuellen curareähnlichen Wirkung kommen.

Die Untersuchung des 6-Methoxytropin-benzoesäureester-brommethylats (Präparat A_{IV}) und des 6-Methoxytropin-benzilsäureester-brommethylats (Präparat B_{IV}) hat folgendes ergeben:

a) *Isolierter Kaninchendünndarm.* Die hemmende Wirkung gegenüber Acetylcholin wird durch Quaternisierung des Benzilsäureesters um das 6–7fache gesteigert, die pilocarpinhemmende Wirkung jedoch nur 1,6–1,7mal. Quaternisierung des Benzoesäureesters steigert weder den Acetylcholin- noch den Pilocarpinantagonismus.

b) *Vagal ausgelöste Darmspasmen bei Katze und Hund in vivo.* Die durch Vagusreizung am Hals erzeugten Darmkontraktionen werden mittels einer in den Darm eingeführten Ballonsonde übertragen und fortlaufend registriert. Atropin vermag in Dosen, welche die durch Vagusreizung ausgelöste Bradykardie und Blutdrucksenkung bereits eindeutig hemmen, den gleichzeitig auftretenden Darmspasmus nicht zu verhindern. Das vollständig umgekehrte Bild ergibt sich mit den quaterni-

[1] B. von Issekutz, Z. exp. Path. Ther. *19*, 99 (1917). – E. Nyman, Acta physiol. Scand. *3*, Suppl. X (1942). – L. Gyermek und K. Nador, Acta physiol. (Hung.) *4*, 341 (1953).

sierten Präparaten A_{IV} und B_{IV}, von denen vor allem das Brommethylat des 6-Methoxytropin-benzilsäureesters (Präparat B_{IV}) hochwirksam ist. Intravenöse Dosen von nur 25–50 μg/kg des letzteren genügen bereits, um den Vagusreizeffekt am Darm abzuschwächen und selbst aufzuheben. Die Wirkung des Vagusreizes auf den Blutdruck wird bedeutend weniger gehemmt (Abb.). Um Vergleichswerte zu erhalten, wurde das Scopolamin-Brombutylat mitgeprüft, dessen spezifische Hemmwirkung auf neurogen ausgelöste Darmspasmen bekannt ist[1]. Präparat A_{IV} wirkt in Versuchen an 12 Katzen und 3 Hunden etwa 4mal schwächer, Präparat B_{IV} jedoch regelmässig 1,5–2mal stärker als Scopolamin-Brombutylat. Die nicht quaternisierten 6-Methoxytropinester wurden an diesem Test ebenfalls geprüft, sind jedoch erwartungsgemäss weniger wirksam. So wirkt zum Beispiel Präparat B_{III} bis 20mal schwächer als das entsprechende quaternisierte Präparat B_{IV}.

c) *Durch Pilocarpin ausgelöste bzw. verstärkte Darmrhythmik bei Katze und Hund in vivo.* Die Prüfung des hemmenden Einflusses der oben erwähnten Präparate auf den Darm ergibt praktisch identische Resultate wie in dem unter *b* beschriebenen Test, das heisst, Präparat B_{IV} ist auch hier 1,5mal stärker, Präparat A_{IV} 4–6mal und die Präparate A_{III} und B_{III} mindestens 10mal schwächer wirksam als Scopolamin-Brombutylat.

d) *Toxizität.* Im Rahmen von Kaninchenversuchen, die zur Prüfung auf eventuelle nicotinolytische Wirkung[2] der besprochenen 6-Methoxytropinderivate durchgeführt wurden, konnten gleichzeitig Toxizitätsdaten gesammelt werden. Das wirksamste Präparat B_{IV} hat sich mit einer i.v. LD_{50} von 20 bis 25 mg/kg als am wenigsten giftig erwiesen, während das entsprechende nichtquaternisierte Präparat B_{III} etwa 4–5mal toxischer ist. An der Maus beträgt die i.v. LD_{50} für Präparat B_{IV} 15 mg/kg.

e) *Mydriatische und salivationshemmende Wirkung.* Es wurde nur das durch seine besonders ausgeprägte Darmwirkung charakterisierte 6-Methoxytropin-benzilsäureester-brommethylat (Präparat B_{IV}) untersucht und mit Atropin verglichen. Auf die Pupille der Maus wirkt Präparat B_{IV} 25mal schwächer erweiternd als Atropin. Die durch Pilocarpin stimulierte Speichelsekretion bei der Katze wird durch Präparat B_{IV} rund 20mal schwächer gehemmt als durch Atropin.

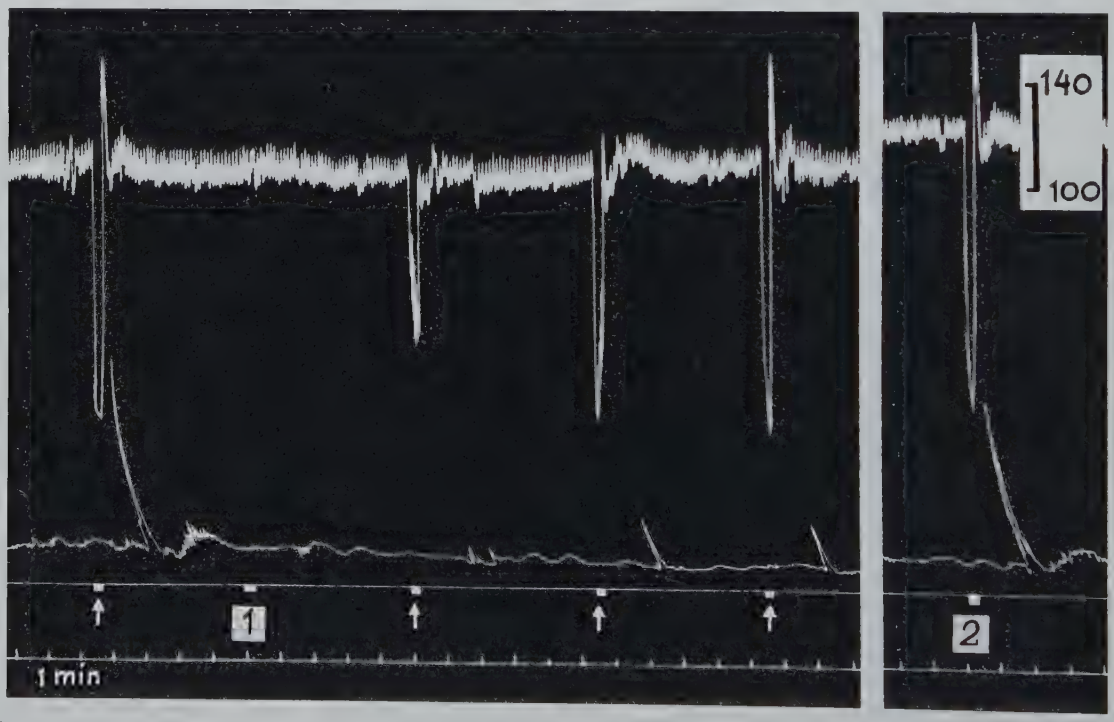
f) *Wirkung auf den Blutdruck.* Eine signifikante Beeinflussung des Blutdrucks von Katze und Hund durch die untersuchten 6-Methoxytropinderivate wird erst bei höherer Dosierung beobachtet. Insbesondere führt Präparat B_{IV} in Dosen von 0,5 mg/kg an aufwärts zu einer relativ flüchtigen Drucksenkung. Nach i.v. Verabreichung von 1–2 mg/kg des Präparats B_{IV} ist die nicotinähnliche Wirkung von Acetylcholin (Blutdrucksteigerung am atropinisierten Tier) aufgehoben. Ebenfalls werden durch diese Dosis die Nicotinwirkung auf den Blutdruck sowie der Carotisocclusionsreflex signifikant gehemmt. Während diese Ergebnisse für den ganglienblockierenden Charakter dieses quaternisierten Methoxytropinderivates sprechen, haben Beobachtungen beim Kaninchen ergeben, dass subtoxische Dosen (15 mg/kg i.v.) in Form des «head drop phenomen» eine gewisse curareähnliche Wirkung entfalten.

3. 6-Äthoxytropin-benzilsäureester-brommethylat und 6-Methoxytropin-benzilsäureester-brombutylat.

Angesichts der für den quaternisierten Benzilsäureester des 6-Methoxytropin ermittelten pharmakologi-

[1] H. Wick, Arch. exp. Path. (D) *213*, 485 (1951).

[2] D. Bovet und V. G. Longo, J. Pharmacol. (Am.) *102*, 22 (1951).



Katze ♀, 3,4 kg, Chloralose-Urethan-Narkose. Es werden registriert: arterieller Blutdruck und Dünndarm-Motilität (Ballonsonde). An den mit Pfeil bezeichneten Stellen werden beide Halsvagi während 15 s gereizt. Es erfolgt steiler Druckabfall und gleichzeitig eine spastische Darmkontraktion. Nach i.v. Verabreichung von 50γ/kg Präparat B_{IV} (Signal 1) ist der Vagusreizeffekt am Darm völlig aufgehoben, am Blutdruck abgeschwächt. Die Wirkung ist gut reversibel, und nach 90 min (Signal 2) wird der Reiz wieder normal beantwortet.

schen Daten wurden analoge Untersuchungen u.a. auch mit obigen 2 Substanzen durchgeführt. Ohne auf weitere Details einzugehen, steht fest, dass beide Verbindungen eindeutig schwächer wirksam sind. Hierüber sowie über die Ergebnisse mit weiteren Tropinderivaten soll später berichtet werden.

E. Rothlin, M. Taeschler,
H. Konzett und A. Cerletti

Aus dem pharmakologischen Laboratorium der Sandoz AG., Basel, den 10. Februar 1954.

Summary

Some pharmacological properties of new synthetic alkoxy-tropine derivatives are reported. The tertiary compounds were relatively potent local anaesthetics with a low anti-cholinergic action. Acetylcholine inhibition, as well as the spasmolytic activity *in vivo* of the benzilic acid esters were markedly increased by quaternisation while their toxicity decreased. 6-Methoxy-tropine benzilic acid ester brom-methylate was the most active compound of this series. A pronounced inhibitory activity on neurogenically induced intestinal constriction was found in low doses, whereas larger doses exerted a ganglionic blocking effect.

Über die Sekretion saccharosespaltender Transglukosidasen im pflanzlichen Nektar[1]

Die Resultate der histologischen und physiologischen Untersuchungen verschiedener Autoren[2] lassen es als gesichert erscheinen, dass der pflanzliche Nektar direkt aus dem Phloem stammt. Wanner[3] untersuchte den Phloemsaft von *Robinia Pseud-Acacia* und fand keine andern Zucker als Saccharose, die infolge des Fehlens einer Invertasewirkung stabil ist. Im Gegensatz zum Siebröhrensaft sind im Nektar von *Robinia Pseud-Acacia* neben Saccharose noch Glukose und Fruktose vorhanden. Während der Sekretion muss die Saccharose also teilweise gespalten werden.

In früheren Untersuchungen[4] wurde festgestellt, dass die extrafloralen Nektarien von *Impatiens Holstii* unter gewissen Bedingungen mit dem Nektar eine Invertase ausscheiden. Es war nun anzunehmen, dass die Verhältnisse bei *Robinia* ähnlich sind, da im Phloemsaft nur Saccharose, im Nektar neben Saccharose auch Glukose und Fruktose zu finden sind.

Es zeigte sich tatsächlich, dass die Saccharose des gesammelten Nektars im Verlauf der Zeit weiter zerfällt und dabei einige Oligosaccharide entstehen. Die quantitativen Bestimmungen nach Somogyi-Nelson[5] wurden für die Hexosen direkt, für Saccharose und die Oligosaccharide nach der Hydrolyse mit British-Drug-House-Invertase durchgeführt. Dann wurden die Mengen der einzelnen Zucker in % der totalen Hexosemenge umgerechnet. Die Resultate sind in Abbildung 1 dargestellt: Die Zerfallskurve von Saccharose nimmt den üblichen Verlauf. Das Bemerkenswerte daran ist aber, dass die freie Fruktose bedeutend rascher zunimmt als die Glukose. Wir müssen es also hier im Gegensatz zu allen bisher untersuchten Invertasen[1] mit einer saccharosespaltenden Transglukosidase zu tun haben.

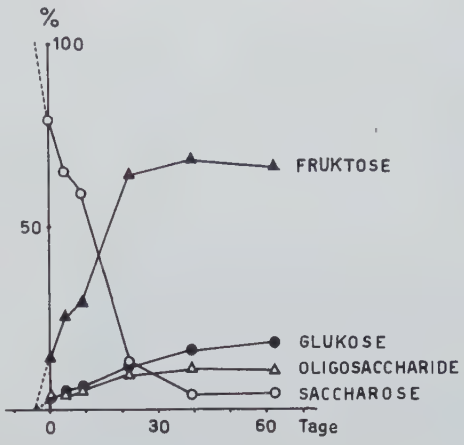


Abb. 1.

Wenn die Ausgangssubstanz 100% Saccharose war, so müssen am Schluss der Reaktion 50% Glukose und 50% Fruktose vorhanden sein. Aus Abbildung 1 aber ist ersichtlich, dass der Fruktosegehalt nach dem Zerfall von etwa 75% Saccharose auf über 50% angestiegen ist. Das ist aber nur scheinbar der Fall, und zwar aus folgendem Grund: Die Hydrolyse der Oligosaccharide vom Typ

$$\underbrace{\text{Fruktose-Glukose-(Glukose)}_x}_{\text{Saccharose}}$$

vor der quantitativen Bestimmung ist natürlich nur unvollständig, das heisst, die British-Drug-House-Invertase ist eine Fruktosidase und vermag von den Oligosacchariden lediglich die Fruktose abzuspalten. Alle an die Saccharose gebundenen Glukosemoleküle der Oligosaccharide werden daher von der Analyse nicht erfasst. Sehr schön ist das aus Abbildung 2 ersichtlich. Es sind zwei identische Chromatogramme, von denen das links mit Anilin-Oxalsäure[2] und das rechts mit Naphthoresorzin-Trichloressigsäure[3] entwickelt worden ist. In der Mitte ist *Robinia*nektar aufgebracht (rund 30 Tage alt). Die Saccharose ist etwa zu 90% zerfallen. Die Oligosaccharide reagieren sowohl auf das Aldosen- wie auch auf das Ketosenentwicklungsmittel. Im Chromatogramm ist links der gleiche Nektar aufgebracht, aber mit British-Drug-House-Invertase hydrolysiert. Die Oligosaccharide sind noch vorhanden, aber sie reagieren nur noch auf das Aldosenentwicklungsmittel, das heisst, die Fruktose ist abgespalten worden. Im Chromatogramm rechts ist zum Vergleich eine mittlere Abbaustufe von Saccharose, verursacht durch die Transfruktosidase des *Impatiens*nektars[4], aufgebracht.

Wenn man den Verlauf der Kurven in Abbildung 1 verfolgt, so kann man vermuten, dass die Oligosaccha-

[1] Die vorliegenden Untersuchungen erfolgten im Rahmen der Arbeitsgemeinschaft Prof. Dr. A. Frey-Wyssling, Zürich, und Dr. A. Maurizio, Bern, mit Unterstützung der Fritz-Hoffmann-La-Roche-Stiftung zur Förderung wissenschaftlicher Arbeitsgemeinschaften in der Schweiz.

[2] A. Frey-Wyssling und C. Agthe, Verh. schweiz. naturforsch. Ges. *1950*, 175. – C. Agthe, Ber. schweiz. bot. Ges. *61*, 240 (1951). – E. Frei, Diplomarbeit ETH. (1952). – M. Zimmermann, Ber. schweiz. bot. Ges. *63*, 402 (1953).

[3] H. Wanner, Ber. schweiz. bot. Ges. *63*, 162 (1953).

[4] M. Zimmermann, Ber. schweiz. bot. Ges. *63*, 402 (1953).

[5] M. Somogyi, J. Biol. Chem. *160*, 61 (1945). – N. Nelson, J. Biol. Chem. *153*, 375 (1944).

[1] F. J. Bealing und J. S. D. Bacon, Biochem. J. *53*, 277 (1953). – F. J. Bealing, Biochem. J. *55*, 93 (1953).

[2] S. M. Partridge, Biochem. Soc. Symp. *1951*, Nr. 3, 52.

[3] S. M. Partridge und R. G. Westhall, Biochem. J. *42*, 238 (1948).

[4] M. Zimmermann, Ber. schweiz. bot. Ges. *63*, 402 (1953).

ride nach dem vollständigen Zerfall der Saccharose durch die Transglukosidase wieder abgebaut werden. Dadurch müssten sich die messbaren Mengen von Glukose und Fruktose nach und nach 50% nähern. Dies konnte aber nicht weiter verfolgt werden, da das Substrat trotz Chloroformzugabe auf die Dauer nicht steril blieb.

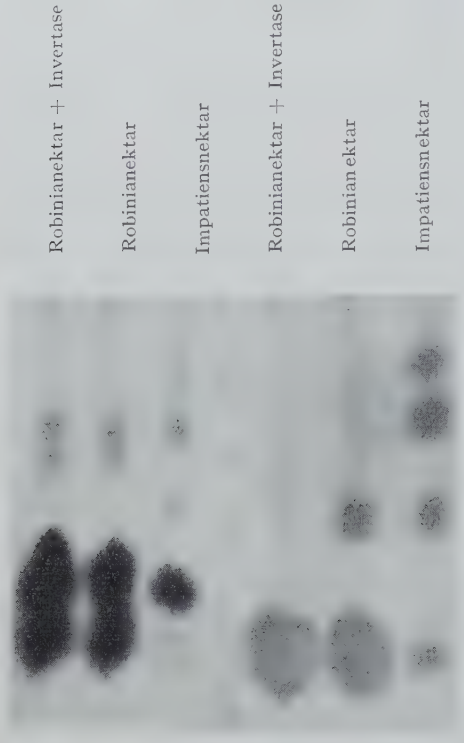


Abb. 2. Trennung der Zucker während 48 h mit n-Butanol-Essigsäure-Wasser 4:1:5.

Verfolgt man die Kurven in Abbildung 1 zurück (punktierte Linien), so sieht man, dass der Saccharosezerfall etwa 2–5 Tage bevor der Nektar gesammelt wurde, begonnen haben muss. Der Befund Wanners[1], nach dem der Phloemsaft der Robinie als einzigen Zucker Saccharose enthält und keinerlei Invertaseaktivität, steht also keineswegs im Gegensatz zur Auffassung von Frey-Wyssling und Agthe[2], dass der Nektar ausgeschiedener Phloemsaft sei. Der Nektar, der für die vorliegende Untersuchung zur Verwendung kam, wurde von mehreren hundert voll entfalteten Blüten gesammelt. Von diesem Zeitpunkt (maximale Blütenentfaltung) an 2–5 Tage zurückgerechnet begann der Abbau der Saccharose. Das Ferment muss also im Sekretionsgewebe der Blütennektarien mit der Saccharose des Phloemsaftes zusammenkommen.

Gleiche Untersuchungen an andern Pflanzen zeigen, dass die Ausscheidung von saccharosespaltenden Transglukosidasen durch die Nektarien keine Seltenheit ist.

M. Zimmermann

Pflanzenphysiologisches Institut der ETH., Zürich, den 3. September 1953.

Summary

The phloem sap of *Robinia Pseud-Acacia* contains only sucrose and does not possess invertase activity[1]. A sucrase is, however, present in nectar collected from *Robinia* flowers: this enzyme identified as a transglucosidase, liberates greater amounts of fructose than of glucose from sucrose. Enzymic activity apparently commences 2–5 days before the flowers are fully open.

[1] H. Wanner, Ber. schweiz. bot. Ges. *63*, 162 (1953).
[2] A. Frey-Wyssling und C. Agthe, Verh. schweiz. naturforsch. Ges. *1950*, 175.

Nouveaux livres - Buchbesprechungen - Recensioni - Reviews

Elements of Wave Mechanics

By N. F. Mott
156 pages
(Cambridge University Press, 1952) (21/–)

Das vorliegende Buch ist eine Neufassung des 1930 erschienenen und jetzt vergriffenen Buches des Verfassers: *An Outline of Wave Mechanics*. Es ist für fortgeschrittene Studenten der Experimentalphysik bestimmt und soll eine Einführung in diese Materie bedeuten, die das Studium schwierigerer Bücher ermöglicht.

Man kann wohl sagen, dass das gesteckte Ziel hier erreicht worden ist, und zwar, wie uns scheint, auf denkbar günstigste Weise. Die Wellenmechanik ist ein schwieriges Kapitel der modernen Physik, schwierig hauptsächlich durch die weitreichenden mathematischen Probleme, die tangiert werden. Sowohl Mathematiker wie Physiker müssen wohl einen inneren Widerstand überwinden, wenn von Anfang an von abstrakten Hilbertschen Räumen gesprochen wird.

In diesem Buch wird auf das Eingehen auf allgemeine Fragestellungen verzichtet und gewissermassen mathematisch naiv gearbeitet. Dafür wird man aber gleich mit der eigentlichen Wellenmechanik bekannt gemacht. Experimentelle Gegebenheit, ihre Behandlung mit Newtonscher Mechanik und mit Wellenmechanik werden einander gegenübergestellt und verglichen. Erstaunlich ist dabei, wieviel bereits mit diesen beschränkten mathematischen Mitteln erreicht wird. – Das Buch kann Mathematikern und Physikern, die einen Einblick in die Methoden der Wellenmechanik erhalten wollen, warm empfohlen werden.

K.-F. Moppert

Nonlinear Vibrations

Pure and Applied Mathematics, Vol. I
By J. J. Stoker
273 pages
(Interscience Publishers Inc., New York, 1950)
($5.00)

Thema und Methode dieses Buches können wohl am besten an Hand eines Beispiels erläutert werden. Jedermann kennt die Schiffsschaukel, die sich an jedem Messeplatz findet. Wird die Schiffsschaukel zu stark angetrieben, so kann sie, statt zu schaukeln, kreisen. Bei einer

gewissen Geschwindigkeit kann sie im oberen Totpunkt im labilen Gleichgewicht stehenbleiben. Das Pendel, das die Schaukel darstellt, ist ein Pendel mit nicht-linearem Kraftgesetz. Es können hier also Fälle eintreten, die von denjenigen bei linearem Kraftgesetz durchaus verschieden sind.

Die Behandlung der entsprechenden Differentialgleichungen geht im wesentlichen auf POINCARÉ zurück; es handelt sich im allgemeinen um geeignete Approximationsmethoden. Die Differentialgleichung wird zum Beispiel in eine zwischen Ort und Geschwindigkeit umgeschrieben. Im Ort-Geschwindigkeits-System werden die Kurven gleicher Energie aufgezeichnet. Die Kurven mit Singularitäten trennen die Gebiete, in denen die verschiedenen Fälle eintreten. Ist Dämpfung vorhanden, so ist der Energieinhalt der Schwingung durch eine Kurve gegeben, die die Kurven konstanter Energie unter einem gewissen Winkel schneidet.

Die Probleme dieses Buches haben eine sehr grosse praktische Bedeutung. Das Buch wird deshalb von Physikern sehr begrüsst werden. Es kommt den Bedürfnissen der Praxis entgegen, da es breit und leichtverständlich geschrieben ist. Mathematisch lässt es viele Fragen offen und bringt kaum wesentlich Neues. K.-F. MOPPERT

Elements of Optical Mineralogy

An Introduction to Microscopic Petrography

By A. N. WINCHELL

4th edition, 551 pages, 427 figures
(John Wiley & Sons, Inc., New York, 1951)
($12.50)

Mineralogen und Petrographen werden die neue Auflage des bekannten Buches von WINCHELL freudig begrüssen, liegt doch die letzte Auflage (1933) nun zwanzig Jahre zurück. Der Zuwachs an Stoff in diesem Zeitraum drückt sich denn auch in einer Zunahme des Umfanges aus, die gegenüber der 3. Auflage nahezu 100 Seiten beträgt. Äusserlich hat das Buch seine wohlvertraute Gestalt bewahrt, auch Druck und Art der Darstellung sind beibehalten worden, ebenso die bewährte Anordnung der Mineralien nach chemischen Gesichtspunkten. Hier ist eine bessere Übersichtlichkeit erreicht worden, indem die einzelnen Klassen nach dem Formeltypus unterteilt wurden. Ebenso wird man begrüssen, dass für jedes Mineral Angaben über die Raumgruppe und Parameter der Elementarzelle hinzugefügt wurden. *Im übrigen ist der Text einer vollständigen Neubearbeitung unterworfen worden.* Dasselbe gilt auch für die Figuren, die bei einem solchen Buch besonders wichtig sind. Gegenüber den älteren Auflagen sind auch die Diagramme leserlicher geworden. Vereinzelte überladene Diagramme, die mehr theoretischen als praktischen Wert besitzen, findet man freilich auch in der neuen Auflage (siehe zum Beispiel Fig. 325). Der Chemismus isomorpher Serien könnte wohl übersichtlicher dargestellt werden, wenn die Formeln durch eine moderne Schreibweise (zum Beispiel nach H. STRUNZ) den neuen kristallchemischen Vorstellungen besser angepasst würden. Diese kleinen Mängel mindern aber den Wert und die Brauchbarkeit des Buches in keiner Weise herab. Es wird weiterhin eines der wertvollsten und unentbehrlichsten Hilfsmittel des Mineralogen und Petrographen bleiben. P. BEARTH

Chemistry and Biology of Proteins

By FELIX HAUROWITZ

374 pages with 32 figures
(Academic Press Inc., Publishers, New York, 1950)
($5.50)

Wer sich in das Gebiet der Eiweißstoffe einzuarbeiten gedenkt, sei es zu Forschungs- oder Vorlesungszwecken, tut gut daran, sein Studium mit dem vorliegenden Buch zu beginnen. Das umfangreiche Material, das es, vorwiegend durch die Proteinforschung der letzten 20 Jahre, zu sichten galt, ist hier nicht leblos nebeneinander aufgezählt. Es wurde vielmehr, wie es den für die Funktionen der belebten Substanz unentbehrlichen Proteinen zukommt, sorgfältig ausgewählt und didaktisch einprägsam zu einem Ganzen verarbeitet. Dabei werden die engen Beziehungen zwischen den physikalischen und chemischen und den physiologischen und biologischen Eigenschaften offenbar, Lücken angedeutet und neue Ausblicke geboten. Das einleitende Kapitel über «Die Rolle der Proteine in der Biologie» gibt eine Übersicht über die Anlage des Werkes. Dann werden Isolierung, Reinigung und Bestimmung der Eiweißstoffe abgehandelt. Die Betrachtung der Hydrolyse führt zu den Aminosäuren, deren Trennung und Charakterisierung sowie zu den Fragen von ihrer Anordnung in den Eiweissmolekülen. Es folgt die Beschreibung der physikalischen Eigenschaften der Proteine sowie Angaben über die Elektronenmikroskopie. Der Verfasser bespricht die gemeinsamen Besonderheiten der Sphäroproteine (Endgruppen, Substitution, Ringstruktur, Verzweigung, Bindungsarten, Denaturierung), der löslichen Eiweisskörper (Albumine, Globuline, Protamine, Histone) und der Skleroproteine. Die Reaktionen mit Farbstoffen, Polysaccharidsäuren, Invertseifen, Sulfonamiden und andern Substanzen bilden den Übergang zu den Proteiden. Hier findet man auch die Verbindungen mit Porphyrinen und Gallensäuren sowie die Melanine abgehandelt. Man gewinnt einen Überblick über die Proteine als Wirkstoffe: Eigenschaften und Kinetik von Enzymen, Hormone mit Eiweissnatur. Besondere Aufmerksamkeit hat der Verfasser der Rolle der Proteine bei Immunreaktionen und der Proteinsynthese in der lebenden Zelle gewidmet. Hier findet man nicht nur die Fortschritte über Antigene, Antikörper und Komplementbildung, über Bakterientoxine und Schlangengifte, über die Biosynthese aus essentiellen und die endogene Bildung der nichtessentiellen Aminosäuren, sondern auch die neuen Ergebnisse über die chemischen und enzymatischen Peptidsynthesen. Das Kapitel über die Bedeutung der Nukleinsäuren beim Aufbau der Proteine und unsere gegenwärtigen Vorstellungen über die Eiweißstruktur in Zellen und Viren erscheint sehr wertvoll. Der Referent hätte gerne etwas über die Beteiligung der Proteine bei der Befruchtung gelesen, wobei sich wesentliche Parallelen zu Immunreaktionen aufzeigen lassen. Jedem Abschnitt ist ein ausführliches Literaturverzeichnis beigegeben, das dem auf dem Eiweissgebiet Arbeitenden viel Zeit erspart. Die Übersichtlichkeit hätte gewonnen, wenn die gesamte Literatur am Schluss des Buches vereinigt worden wäre. Die Sorgfalt in Druck und Ausstattung des Werkes wetteifert mit der Sorgfalt in dessen Anlage und Ausführung. H. J. BIELIG

Informations - Informationen - Informazioni - Notes

STUDIORUM PROGRESSUS

Vorkommen und Bedeutung des körpereigenen Heparins

Von Alfred Studer[1], Basel

Im Jahre 1877 entdeckte Ehrlich[2] die Gewebsmastzellen. 1937 bewiesen Jorpes, Holmgren und Wilander[3] die Heparinnatur der Mastzellengranula. In neuerer Zeit wird experimentell und klinisch untersucht, ob die Funktion des körpereigenen Heparins über diejenige eines physiologischen Antikoagulans hinausgeht und Bedeutung hat als Wachstumshemmer von Tumoren, für die Bildung der Grundsubstanz des Bindegewebes und schliesslich für die Hemmung arteriosklerotischer Gefässveränderungen. Eine künftige Aufgabe liegt in der Klärung der pathophysiologischen Bedeutung der Gewebsmastzellen als hauptsächlichster Fundstätte des körpereigenen Heparins.

Chemie. Im Jahre 1916 beschäftigte sich McLean[4] im Laboratorium von Howell[5] mit der Untersuchung von gerinnungsfördernden Lipoiden aus der Leber und stiess dabei auf einen gerinnungshemmenden Stoff. 1924 erkannte Howell[5], der die Bezeichnung «Heparin» nach dem Ausgangsmaterial wählte, dass das Heparin nicht zu den Phosphatiden zu zählen sei, und sprach es als phosphorfreie, N-haltige Kohlenhydratverbindung an. Grosse Verdienste in der weiteren Aufklärung erwarb sich Jorpes[6]. Anfänglich glaubte er, dass es sich um einen Polyschwefelsäureester des Chondroitins handle. Der Aminozucker konnte aber dann als Glukosamin identifiziert werden, nicht als Galaktosamin. Es handelt sich beim Heparin um einen Polyschwefelsäureester des Mukoitins. 1946 konnten Wolfrom und Rice[7] die Uronsäure im Heparinmolekül als Glukuronsäure identifizieren. Jorpes und Gardell[8] und Jaques, Walters und Charles[9] erkannten, dass in der Natur nicht nur ein Heparin vorkommt. Bezüglich der biologischen Wirksamkeit bestehen Unterschiede zwischen den Heparinen verschiedener Tierarten. So hat zum Beispiel Heparin aus Hundelunge eine gerinnungshemmende Aktivität von 240 IE./mg, Heparin aus Schweinslunge eine solche von 56 IE./mg (Marbet und Winterstein[10]). Im Gegensatz zur späten Aufklärung der chemischen Natur des Heparins wurden Bestandteile des Knorpels von Schmiedeberg[1] schon 1891 erkannt als Chondroitinschwefelsäure, die ihrerseits aus Glukuronsäure, Chondrosamin (Galaktosamin), Essigsäure und Schwefelsäure aufgebaut ist. Marbet und Winterstein[2] beschreiben ein β-Heparin, das biologisch sich wie Heparin verhält, chemisch aber zu den Chondroitinschwefelsäuren zu zählen ist, da es Galaktosamin statt Glukosamin enthält.

Heparin hat nach Jensen, Snellmann und Sylvén[3] ein Molekulargewicht von 16000 und wird fabrikationsmässig aus Lunge oder Leber hergestellt, wobei 1 kg Organ 100–200 mg Heparin abwirft (Winterstein[4]). Bedeutsam für die gerinnungshemmende Wirkung des Heparins ist neben der Molekülgrösse der Sulfierungsgrad, er beträgt etwa 12%. Trotz den erfolgreichen chemischen Arbeiten zur Aufklärung des Feinbaus ist wohl ein endgültiges Resultat noch nicht erzielt.

Vorkommen im Organismus. Heparin kann aus allen parenchymatösen Organen extrahiert werden, am meisten aus Lunge und Leber. Von Bedeutung für den histochemischen Nachweis ist die Gewebsmetachromasie. Der belgische Histologe Lison[5] fand 1933, dass Gewebe, wie zum Beispiel Knorpel, die Schwefelsäureester von hohem Molekulargewicht enthalten, sich mit Toluidinblau rot färben. Auch die Intima der Arterien gibt eine leichte, diffuse Metachromasie. Es handelt sich hier somit um metachromatisches Gewebe, womit gemeint ist, dass es sich anders färbt, als dem Eigenfarbton der Farblösung entspricht. Die nahe chemische Verwandtschaft der Chondroitinschwefelsäuren zum Heparin veranlasste Jorpes[6], auch Heparin auf Metachromasie zu prüfen. Tatsächlich genügen 3 γ Heparin in 1 cm³ Wasser, um in einer 0,01‰ igen Lösung von Toluidinblau einen metachromatischen Farbumschlag zu verursachen. Von besonderem Interesse ist nun, dass die Granula der von Ehrlich 1877[7] beschriebenen Mastzellen metachromatisch sind.

Anatomie und Physiologie der Mastzellen. Bei verschiedenen Tierarten geht der Heparingehalt der Organe parallel mit ihrem Gehalt an Mastzellen. In der Aorta des Schweines gibt es wenig, in der Leber der Ratte keine Mastzellen und bei der Analyse auch entsprechend wenig oder gar kein Heparin. Im subkutanen Gewebe der Ratte, in der Wandung der Aorta und der Cava inferior von Kuh und Rind sind sehr reichlich Mastzellen, der Heparingehalt ist entsprechend hoch. Damit hat übrigens eine alte Beobachtung von Hiruma[8] wieder an Bedeutung gewonnen, wonach in der Gefässwand grosse Mengen von gerinnungshemmenden Stoffen vorkommen. Holmgren[9] fasst die Mastzellen als weit-

[1] Medizinische Laboratorien der F. Hoffmann-La Roche & Co., AG., Basel.

[2] P. Ehrlich, Arch. Mikroskop. Anat. *13*, 263 (1877).

[3] J. E. Jorpes, H. Holmgren und O. Wilander, Z. mikroskop. anat. Forschg. *42*, 279 (1937).

[4] J. McLean, Amer. J. Physiol. *41*, 250 (1916).

[5] W. H. Howell, Amer. J. Physiol. *71*, 553 (1924/25).

[6] J. E. Jorpes, *Heparin in the treatment of thrombosis* (Oxford Univ. Press, Geoffrey Cumberlege, London 1946).

[7] M. L. Wolfrom und F. A. Rice, J. Amer. Chem. Soc. *68*, 532 (1946).

[8] J. E. Jorpes und S. Gardell, J. Biol. Chem. *176*, 267 (1948).

[9] L. B. Jaques, E. T. Walters und A. F. Charles, J. Biol. Chem. *144*, 229 (1942).

[10] R. Marbet und A. Winterstein, Exper. *8*, 41 (1952).

[1] O. Schmiedeberg, Arch. exp. Path. Pharm. *28*, 355 (1891).

[2] R. Marbet und A. Winterstein, Exper. *8*, 41 (1952).

[3] R. Jensen, O. Snellmann und B. Sylvén, J. Biol. Chem. *174*, 265 (1948).

[4] A. Winterstein, in F. Ullmann, *Encyklopädie der technischen Chemie*, 3. Aufl. 4. Bd. (Verlag Urban und Schwarzenberg, München und Berlin, im Druck).

[5] L. Lison, C. r. Soc. Biol. *118*, 821 (1935); Arch. de Biol. *46*, 599 (1935).

[6] J. E. Jorpes, *Heparin in the treatment of thrombosis* (Oxford Univ. Press, Geoffrey Cumberlege, London 1946).

[7] P. Ehrlich, Arch. Mikroskop. Anat. *13*, 263 (1877).

[8] K. Hiruma, Biochem. Z. *139*, 152 (1923).

[9] H. J. Holmgren, Acta Anat. *2*, 40 (1946/47).

gehend spezialisierten Zelltypus auf mit eigener Entwicklungslinie aus Mesenchymzellen. Sie enthalten reichlich metachromatische, dicht an der Peripherie gelagerte Granula. Die Granula sind am grössten beim Hund, beim Menschen sind sie klein.

Die schwedische Forschergruppe Jorpes, Holmgren und Wilander[1] konnte in schönen Untersuchungen nachweisen, dass die Gewebsmastzellen Heparin bilden und sezernieren. Die Granula sind besonders leicht wasserlöslich beim Kaninchen, weniger bei der Ratte, sie enthalten Heparin als Monoschwefelsäureester (Friberg, Graf und Aberg[2]), Phosphatide, alkalische und saure Phosphatasen, kein Glykogen. Die Granula werden durch Hyaluronidase, Ribonuklease und Desoxyribonuklease nicht beeinflusst. Überraschend ist der Befund von Julén, Snellmann und Sylvén[3], welche in Mastzellensuspensionen mittels der Ultrazentrifuge fanden, dass das metachromatische Antikoagulans ausschliesslich im Zytoplasma zwischen den Granulis vorkommt. Zollinger[4] kann dagegen mit dem Phasenkontrastmikroskop nachweisen, dass das Heparin in den Granulis lokalisiert ist und wahrscheinlich machen, dass es sich um umgewandelte Mitochondrien handelt.

Topographie der Mastzellen. Die Verteilung wechselt bei den verschiedenen Tierarten. Beim Hund ist die Leber, besonders das Parenchym im Bereich der Gefässe, sehr reich an Mastzellen, beim Kaninchen und bei der Ratte gar nicht, dafür hier die Subkutis. Der Darm enthält allgemein reichlich Gewebsmastzellen. In der Lunge kommen sie durchweg vor, wenn auch spärlich. In der Milz fehlen sie bei Schwein, Ratte, Kaninchen fast vollständig, kommen jedoch beim Hund und bei der Ratte reichlich in der Kapsel vor. Ratten enthalten allgemein weniger, aber grössere Mastzellen als Kaninchen und Hunde.

Beim Menschen wurde systematisch das Vorkommen der Mastzellen von Staemmler[5], Quensel[6] und Brach[7] schon vor 30 Jahren untersucht. Reichlich kommen Mastzellen vor im Thymus, im Corium der Haut, besonders im Stratum capillare des Coriums, weniger im Stratum subcutaneum, in Lymphknoten, im Magen-Darm-Kanal, hier besonders in der Submucosa, in der Wand der Harnblase. Nach McDonald[8] kommen keine Mastzellen vor in Knorpel, Endometrium, Nabelschnur, Plazenta und fast keine in Schilddrüse und Nierenparenchym. Im lockeren Bindegewebe sind Mastzellen praktisch überall, besonders in der Synovia. Wichtig dürfte die Lagerung der Mastzellen um kleinere, nicht muskelhaltige Gefässe und um Kapillaren herum sein, manchmal dicht an der Gefässwand, manchmal etwas weiter davon entfernt.

Pathologie der Mastzellen. Bloom[9] beschrieb 1942 Mastzellentumoren des Hundes. Seither wurden etwa 30 Fälle mitgeteilt. Die Tumoren finden sich an verschiedenen Körperstellen in der Haut, gelegentlich treten nach der Exzision Rezidive auf. Hauser[10] fand in einem von fünf Fällen Lymphknotenmetastasen. Makroskopisch handelt es sich um unscharf begrenzte nuss- bis eigrosse Knoten von derber Konsistenz. Histologisch findet man in reichlichem Stroma dichte Nester von eng aneinanderliegenden Zellen von etwa 15 μ Durchmesser, die mit metachromatischen Granulis angefüllt sind.

Oliver, Bloom und Mangieri[1] beschreiben unreife und reife Mastzellentumoren des Hundes. Je undifferenzierter der Tumor ist, desto spärlicher ist der Gehalt an metachromatischen Granula. Die Analyse ergibt bei differenzierten Tumoren reichlichen Heparingehalt, bei unreifen, anaplastischen Tumoren spärlichen Heparingehalt. Damit ist ein weiterer Hinweis dafür geliefert, dass die Mastzellen Bildungsstätte des Heparins sind.

Das Verhalten der Mastzellen bei pathologisch-anatomischen Veränderungen des Menschen wurde nur spärlich untersucht; so von Staemmler[2], der zur Auffassung kommt, dass eine Vermehrung der Mastzellen dann vorliegt, wenn junges Bindegewebe gebildet wird. In sklerotischen Endstadien dagegen fehlen Mastzellen fast ganz. Reichlicher Mastzellengehalt findet sich deshalb in frischem Granulationsgewebe, auch bei Tumoren, wenn sie mit Bindegewebsvermehrung einhergehen, bei Leberzirrhosen in den Anfangsstadien. Die Abnahme der Mastzellen bei akuten Entzündungen und ihre Vermehrung bei gewissen Formen einer chronischen Entzündung erkannte schon Ehrlich[3]. Charakteristisch ist die Anhäufung von Gewebsmastzellen um Hautkapillaren bei der Urticaria pigmentosa. Nach Jorpes[4] liess sich auch bei der hämorrhagischen Diathese, wie sie infolge der Atombombenexplosion in Hiroshima auftrat, allgemeine Zunahme der Mastzellen feststellen. Prakken und Woerdeman[5] stellen fest, dass in der Haut Vermehrung der eosinophilen Leukozyten stets verknüpft ist mit einer Vermehrung der Gewebsmastzellen. Dies gilt besonders für das eosinophile Granulom, für die Urticaria pigmentosa. Bei anderen pathologischen Veränderungen sind die Mastzellen allein vermehrt. So beim Morbus Duhring, auch bei Hautkrebsen, gelegentlich bei Ekzem. Lymphstauung, wie sie zum Beispiel bei der Elephantiasis vorliegt, führt zu starker Vermehrung der Gewebsmastzellen. So konnten Ehrich und Mitarbeiter[6] aus einem elephantiastischen Tumor mit reichlichen Gewebsmastzellen 126 mg reines Heparin je Kilo Tumor extrahieren, dessen gerinnungshemmende Eigenschaften sichergestellt wurden. Bei verschiedenartigen Erkrankungen waren im Knochenmark die Mastzellen nur bei Leukämie und Thrombozytopenie vermehrt (Williams[7]). Rattezzatti[8] fällt auf, dass nur ganz kleine und ganz grosse Gefässe beim Menschen von Mastzellen umgeben sind, nicht aber mittlere mit muskulärer Wandung. Bei Thrombophlebitiden mittlerer Arterien, wie der Femoralis oder der Poplitea, lassen sich jedoch Mastzellen in der Wand nachweisen, ebenso im Sternalmark, wo normalerweise Mastzellen nicht vorkommen.

Pathophysiologie der Mastzellen. Von physiologischer, chemischer und pathologisch-anatomischer Seite konnte mit guten Gründen wahrscheinlich gemacht werden,

[1] J. E. Jorpes, H. Holmgren und O. Wilander, Z. mikroskop. anat. Forschg. *42*, 279 (1937).

[2] U. Friberg, W. Graf und B. Aberg, Acta Pathol. Microbiol. Scand. *29*, 197 (1951).

[3] Ch. Julén, O. Snellmann und B. Sylvén, Acta physiol. Scand. *19*, 289 (1950).

[4] H. U. Zollinger, Exper. *6*, 384 (1950).

[5] M. Staemmler, Frankfurter Z. Pathol. *25*, 391 (1921).

[6] U. Quensel, Acta Pathol. Microbiol. Scand. Suppl. *16*, 358 (1933).

[7] E. Brach, Folia Haematol. *31*, 202 (1925).

[8] J. R. McDonald, Arch. Pathol. *45*, 622 (1948).

[9] F. Bloom, Arch. Pathol. *33*, 661 (1942).

[10] H. Hauser, Exper. *4*, 197 (1948).

[1] J. Oliver, F. Bloom und C. Mangieri, J. exper. Med. *86*, 107 (1947).

[2] M. Staemmler, Frankfurter Z. Pathol. *25*, 391 (1921).

[3] P. Ehrlich, Arch. Mikroskop. Anat. *13*, 263 (1877).

[4] J. E. Jorpes, *Heparin in the treatment of thrombosis* (Oxford Univ. Press, Geoffrey Cumberlege, London 1946).

[5] J. R. Prakken und M. J. Woerdeman, Dermatologica *105*, 116 (1952).

[6] W. E. Ehrich, J. Seifter, H. E. Alburn und A. J. Begany, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. *70*, 183 (1949).

[7] G. T. Williams, Amer. J. Clin. Pathol. *22*, 1039 (1952).

[8] M. Rattezzatti, Presse Médicale *59*, 1628 (1951).

dass die Granula der Mastzellen Heparin enthalten. Von Interesse ist nun, ob sich unter verschiedenartigen Versuchsbedingungen im Organismus eine Abgabe dieses Heparins erzielen lässt. Dass dem tatsächlich so ist, zeigt in klassischer Weise der Peptonschock, wie er am Hund ausgelöst werden kann. Während des Schockzustandes bleibt das Blut infolge Vermehrung des Heparin-Antithrombins flüssig. Die Mastzellen der Leber geben ihre Granula ab. Nach Hepatektomie tritt, wie Wilander[1] gezeigt hat, Ungerinnbarkeit des Blutes im Peptonschock auf, andererseits kann sie erreicht werden nach Durchströmung einer isolierten Leber mit Schockplasma. Heparinämie mit Hämorrhagien kann am Hund, wie Allen und Jacobsen[2] gezeigt haben, auch durch Röntgenbestrahlungen erzielt werden. Dass es sich dabei um Heparin handelt, kann durch Normalisierung der Gerinnungszeit nach Zufuhr von Toluidinblau oder Protaminsulfat gezeigt werden, welche das Heparin ausfällen. Zu Beginn der Röntgenbestrahlung nehmen Faktor VII und Prothrombin zu mit Verkürzung der Gerinnungszeit. Die Abgabe von Heparin ist möglicherweise reaktiv (Stender, Elbert und Sohre[3]).

Harma und Suomalainen[4] finden bei Igeln in künstlichem oder natürlichem Winterschlaf Vermehrung der Mastzellen im Dünndarm und in der Lunge.

Frick[5] und vorher Schürer[6] konnten nachweisen, dass Heparin bei parenteraler Zufuhr in den Mastzellen, die sich vermehren und vergrössern, gespeichert wird. Bei intraperitonealer oder intrakardialer Injektion von Thrombokinase vermehren sich die Mastzellen, wobei nicht nur an die gerinnungshemmende Wirkung von Heparin, sondern auch an eine Antischockwirkung zu denken ist. Nach Myslivecek[7] ist mit lang dauernder Verabreichung von Vitamin K eine Entleerung der Mastzellen zu erreichen. Es ist denkbar, dass Heparin das durch Vitamin K im Überschuss gebildete Prothrombin neutralisiert. Subkutane Injektion von Vitamin K führt nach Baeckeland[8] bei Meerschweinchen zu einer lokalen Vermehrung der Gewebsmastzellen.

Alle diese Experimente scheinen die Frage nach der Funktion der Mastzellen recht klar zu beantworten. Ein historischer Rückblick lässt drei Phasen hinsichtlich der Kenntnis der Funktion der Mastzellen erkennen.

Die erste Phase bis gegen Ende der dreissiger Jahre ist charakterisiert durch völlige Unkenntnis der Funktion bzw. durch unbewiesene Theorien. So sagt 1909 Pappenheim: «Über Zweck und Bedeutung der Mastzellen und ihre Körnelung wissen wir so gut wie gar nichts», 1927 Maximow: «Über die funktionelle Bedeutung der Mastzellen lässt sich nichts Bestimmtes sagen, da die chemische Natur der Granula unbekannt ist.»

Die zweite Phase brachte dann 1937 den Nachweis der Heparinnatur der Granula durch Jorpes, Holmgren und Wilander[9]. Nach diesen Autoren ist die Funktion der Mastzellen über jeden Zweifel erhaben: Abgabe von Heparin an das Blut im Sinne einer gerinnungshemmenden Regulierfunktion. Tatsächlich dürften die experimentellen Befunde diese Auffassung genügend erhärten.

In der dritten Phase befinden wir uns jetzt. Die Heparinnatur der Granula bleibt zwar unbestritten, jedoch wurde in den allerletzten Jahren von verschiedensten Seiten erwogen, ob nicht zusätzlich zur Gerinnungshemmung die Gewebsmastzellen bzw. das körpereigene Heparin noch andere Funktionen hätten. In dieser jetzigen dritten Phase ist die Beziehung zwischen Experiment, Klinik und Funktion des körpereigenen Heparins wieder weniger klar. Aktuelle Fragen sind: hat das körpereigene Heparin noch andere Funktionen als diejenige der Gerinnungshemmung? Ferner: geben die Mastzellen ausser dem Heparin noch andere Stoffe ab? Es liegen zwar experimentelle Befunde vor, die gesichert sind, ihre Deutung liegt aber meist noch im Bereich der Hypothese. Diese noch keineswegs gesicherten Beziehungen sind:

Heparin und Wachstumshemmung,
Heparin und Entstehung der Grundsubstanz des Bindegewebes,
Heparin und Arteriosklerose.

Was zunächst die *wachstumshemmende Wirkung* von Heparin anbelangt, so wird eine solche von Fischer[1] in Gewebskulturen von normalen und bösartigen Zellen gefunden. Balazs und Holmgren[2] finden *in vitro* Hemmung von Tumorzellen aus einem Methylcholanthrentumor. Bei der In-vitro-Züchtung von Mastzellentumoren des Hundes wachsen nach Pfaff, Bloom und Reilly[3] nur die Mastzellen, alle anderen Zellen können sich nicht entwickeln. Heilbrunn und Wilson[4] stellen sich 1949 die Wachstumshemmung durch Heparin wie folgt vor: Vor Teilungsbeginn nimmt in der Zelle die Viskosität zu, nach Bildung der Spindel wird sie wieder normal. Diese Zunahme der Viskosität wird durch Heparin gehemmt, weshalb die Zellen nicht in Teilung eintreten.

In besonderem Masse interessiert das Verhalten der Mastzellen bei experimentellen Tumoren. Schreuss[5] berichtete schon 1924 von Mastzellentumoren, die dicht subepithelial bei der weissen Maus nach Teerpinselung entstehen. Mitosen fanden sich keine. Roca de Vinyals[6] beobachtete ähnliches, spricht aber von Mastzellengranulomen. Cramer und Simpson[7] finden ausserordentlich reichlich Mastzellen nach Pinselung von weissen Mäusen mit Methylcholanthren. Sie können nachweisen, dass diese Mastzellenreaktion nicht auf die starke Hyperplasie der Epidermis zurückzuführen ist, da sie schon vor der Ausbildung des epithelialen Tumors vorhanden ist und sich auch bei tumorresistenten Tieren findet. Cramer und Simpson[7] sehen in diesem Verhalten der Mastzellen den Ausdruck einer gewissen Abwehrleistung des Organismus. Es wird dabei auch an die Hemmung der Hyaluronidase durch Heparin gedacht, die oft bei Tumoren vermehrt ist und durch Herabsetzung der Viskosität im Gewebe das invasive Tumorwachstum erleichtern soll. Holmgren und Wohlfahrt[8] stellen fest, dass in nekrotischen Partien von Methylcholanthren-Tumoren der Ratte die reichlichen Mastzellen resistenter

[1] O. Wilander, Scand. Arch. Physiol. *81*, Suppl. 15 (1938).
[2] J. G. Allen und L. O. Jacobson, Science *105*, 388 (1947).
[3] H. St. Stender, O. Elbert und W. Sohre, Klin. Wschr. *1952*, 1021.
[4] R. Harma und P. Sucmalainen, Acta physiol. Scand. *24*, 90 (1951).
[5] R. Frick, Acta Haematol. *4*, 97 (1950).
[6] W. Schürer, Helv. med. Acta *13*, 328 (1946).
[7] J. Myslivecek, C. r. Soc. Biol. *142*, 1041 (1948).
[8] E. Baeckeland, C. r. Soc. Biol. *144*, 1005, 1007 (1950).
[9] J. E. Jorpes, H. Holmgren und O. Wilander, Z. mikroskop. anat. Forschg. *42*, 279 (1937).

[1] A. Fischer, Protoplasma *26*, 344 (1936).
[2] A. Balazs und H. Holmgren, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. *72*, 142 (1949).
[3] G. H. Pfaff, F. Bloom und C. Reilly, Exp. Med. *86*, 117 (1947).
[4] L.V.Heilbrunn und U. L. Wilson, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. *70*, 179 (1949).
[5] H. T. Schreuss, Dermatol. Z. *40*, 9 (1924).
[6] R. Roca de Vinyals, C. r. Soc. Biol. *108*, 177 (1931).
[7] W. Cramer und W. L. Simpson, Cancer Res. *4*, 601 (1944).
[8] H. J. Holmgren und G. Wohlfahrt, Cancer Res. *7*, 686 1947).

sind als die Tumorzellen. Die Mastzellenreaktion ist aber keineswegs spezifisch für karzinogene Substanzen, sie lässt sich nach Olsen und Smith[1] auch auslösen durch Injektion verschiedenartiger Substanzen, wie Protamin und Terpentin. Larsson und Sylvén[2] beobachten Abgabe der Mastzellengranula nach Pinselung von Mäusen mit Benzol, nicht aber nach Pinselung mit Alkohol, Äther, Azeton. Sie denken an eine entgiftende Funktion.

Weitgehende Schlüsse lassen sich aus diesen In-vitro- und In-vivo-Versuchen vorderhand nicht ziehen. Das regelmässige Auftreten der Mastzellenreaktion bei experimentellen Krebsen ist als interessant zu vermerken, kann aber auch als Stromareaktion ohne besondere Bedeutung aufgefasst werden.

Mit der Auffassung von Asboe-Hansen[3], dass die Mastzellen Hyaluronsäure produzieren, kommen wir in einen anderen Funktionsbereich der Mastzellen, der in letzter Zeit diskutiert wird, nämlich die Beziehung der Mastzellen und ihrer Granula zur *Bildung bestimmter Teile des Bindegewebes*. Schon Marchand[4] und Maximow[5] schreiben den Gewebsmastzellen eine sekretorische Funktion zu. Staemmler[6] bezeichnete sie 1921 als einzellige Drüsen des Bindegewebes, wobei an die Lieferung von Mukoitin als interfibrilläre Kittsubstanz gedacht wird. Somit stellt die These von Asboe-Hansen[3] eine Modernisierung der Auffassung von Staemmler[6] dar. Die meisten Autoren, wie Meyer[7], nehmen an, dass die Fibroblasten Hyaluronsäure bilden. Nach Asboe-Hansen[3] sind aber die Mastzellen die Lieferanten, und zwar zusätzlich zum Heparin, eventuell über eine Heparinvorstufe. Allerdings spricht gegen eine solche Auffassung, dass die Granula der Mastzellen von der Hyaluronidase nicht beeinflusst werden. Beim Menschen findet sich nach Sylvén[8] eine Vermehrung der metachromatischen Substanzen und der Mastzellen bei allen Prozessen, die mit Bindegewebsneubildung einhergehen, wie Organisation von fibrinösen Exsudaten, Thromben, bei Ulcera ventriculi. Nach Sylvén[8] liefern die Mastzellen diese metachromatischen Substanzen vom Typus des Heparins, welche bei der Entstehung von jungem Bindegewebe Verwendung finden. Bensley[9] nimmt dabei eine ähnliche Beteiligung der Mastzellen an wie Sylvén[8]. In Kollagenlösungen, die aus der Dura von Neugeborenen hergestellt werden, lassen sich durch Zugabe von Mukoproteinen und Mukopolysacchariden, wie zum Beispiel Heparin, kollagene Fasern ausfällen, die nach Morrione[10] weder färberisch noch elektronenmikroskopisch von echten kollagenen Fasern zu unterscheiden sind. Morrione[10] sieht darin einen Hinweis dafür, dass an der Bildung kollagener Fasern nicht nur die Fibroblasten, sondern auch Anteile der Grundsubstanz beteiligt sind.

Manches ist unklar, doch scheinen die Mastzellen tatsächlich an der Regeneration von Bindegewebe durch Lieferung von Polysacchariden beteiligt zu sein, sei es in mit Schwefelsäure veresterter oder nichtveresterter Form.

[1] N. S. Olsen und R. O. Smith, Amer. J. Physiol. *159*, 583 (1949).
[2] L. G. Larsson und B. Sylvén, Cancer Res. *7*, 676, 680 (1947); *8*, 449 (1948).
[3] G. Asboe-Hansen, Bull. Hist. appl. Physiol. *27*, 5 (1950).
[4] Marchand, zitiert in M. Staemmler, Frankfurter Z. Pathol. *25*, 391 (1921).
[5] Maximow, zitiert in M. Staemmler, Frankfurter Z. Pathol. *25*, 391 (1921).
[6] M. Staemmler, Frankfurter Z. Pathol. *25*, 391 (1921).
[7] K. Meyer, Amer. J. Med. *1*, 676 (1946).
[8] B. Sylvén, Acta Chir. Scand. *86*, Suppl. 66 (1941).
[9] S. H. Bensley, Ann. New York Acad. Sci. *52*, 983 (1950).
[10] T. G. Morrione, J. Exp. Med. *96*, 107 (1952).

Zu der noch wenig erforschten *Beziehung Heparin–Arteriosklerose* ist zunächst zu sagen, dass Engelberg[1] mit Heparin bei schwerer Koronarsklerose in ungefähr der Hälfte von 29 Fällen Verminderung der Heftigkeit und des Auftretens von anginösen Attacken sah. Dass dieser Erfolg kein gesetzmässiger ist, zeigen die negativen Resultate von Rinzler und Mitarbeitern[2]. Neuerdings sieht Engelberg[3] auch bei peripherer Sklerose eine günstige Wirkung. Obwohl dem Heparin eine vasodilatatorische Wirkung zukommt, ist sie nach Engelberg[3] bei den angewandten Dosen von etwa 100 mg zweimal je Woche zu gering, um die Strömungsvermehrung bei der peripheren Arteriosklerose zu erklären, vor allem auch deshalb, weil die gleichen Patienten vorher auf vasodilatatorische Mittel nicht reagiert hatten. Zudem hatte die Strömungsverbesserung 3–4 Tage nach der letzten Heparinmedikation angehalten. Ausserdem fällt auf, dass die Besserung im EKG. erst 24 h nach der Medikation zu sehen ist, also nicht im Zeitpunkt der pharmakologischen Wirkung. Somit kommt auch die Gerinnungshemmung als Erklärung nicht in Betracht. Wohl wichtiger als die Gerinnungshemmung und eine allfällige Vasodilatation ist ein Abbau grosser Serumlipoproteine in Richtung kleinerer Moleküle. Dieser Erklärungsmöglichkeit liegen verschiedene Experimente zugrunde. Hahn[4] konnte 1943 zeigen, dass Heparin eine alimentäre Lipämie des Hundes vermindert. Gofman und Mitarbeiter[5] machten dann 1950 die bemerkenswerte Feststellung, dass bei der menschlichen und bei der experimentellen, eigentlich von den Experimentatoren verlassenen und jetzt wieder neu gewürdigten Cholesterin-Arteriosklerose eine bestimmte Gruppe von Lipoiden vorliegt, die auf Grund ihres Verhaltens in der Ultrazentrifuge charakterisiert sind. Sie unterscheiden sich durch ihre Flotationsgeschwindigkeit, das heisst durch die Geschwindigkeit, mit der sie im Schwerefeld der Ultrazentrifuge zum Rotationszentrum hinwandern, und sind durch die sogenannten S_f-(Svedberg)-Einheiten ausgedrückt. Die Arbeitsgruppe um Gofman[5] konnte zeigen, dass Heparin bei Arteriosklerotikern die S_f-10–100-Lipoproteine in Richtung kleinerer Moleküle abbaut. Im Experiment zeigten von 20 täglich mit Heparin behandelten Kaninchen 3 Atheromatose der Aorta, von den Kontrolltieren dagegen 15. Die Beziehung zwischen den pathologischen Serumlipoproteinen und den pathologisch-anatomischen Gefässveränderungen stellt sich heute etwa wie folgt dar: Wie schon Anitschkow[6] vor 20 Jahren angenommen hat, wird die Gefässwand von Stoffen aus dem Blut durchwandert. Dieser Filtrationsprozess lässt sich auch *post mortem* untersuchen. Es zeigt sich, dass bei Durchströmung mit Arteriosklerotikerblut anisotrope Partikel abgelagert werden. Der ständige Austausch durch die Gefässwand

[1] H. Engelberg, Amer. J. Med. Sci. *224*, 487 (1952). – H. Engelberg und T. B. Massell, Amer. J. Med. Sci. *225*, 14 (1953).
[2] S. H. Rinzler, J. Travell, H. Bakst, Z. H. Benjamin, R. L. Rosenthal, S. Rosenfeld und B. B. Hirsch, Federat. Proc. *12*, 361 (1953).
[3] H. Engelberg, Amer. J. Med. Sci. *224*, 487 (1952). – H. Engelberg und T. B. Massell, Amer. J. Med. Sci. *225*, 14 (1953).
[4] P. F. Hahn, Science *98*, 19 (1943).
[5] J. W. Gofman, H. B. Jones, F. T. Lindgren, T. P. Lyon, H. A. Elliott und B. Strisower, Circulation *2*, 161 (1950). – J. W. Gofman, F. Lindgren, H. Elliott, W. Manth, J. Hewitt, B. Strisower und V. Herring, Science *111*, 166, 186 (1950). – J. W. Gofman, F. T. Lindgren, H. B. Jones, T. P. Lyon und B. Strisower, J. Gerontology *6*, 105 (1951). – J. W. Gofman *et al*, Modern Med. *1953*, 119.
[6] N. Anitschkow, *Arteriosclerosis*, by N. Y. Cowdry (Macmillan Company, 1933), 271; Klin. Wschr. *4*, 2233 (1925).

ist abhängig von Blutdruck, Viskosität des Transsudates, Dicke und Art der Gefässwand. Evans und Mitarbeiter[1] stellen sich nun vor, dass Moleküle um so schlechter in die Gefässwand eindringen können, je grösser sie sind. Die grösseren sammeln sich nach seiner Meinung am Gefässlumen an und werden an der Intima angehäuft. Somit ist der Stoffaustausch, vor allem auch der O_2-Austausch, behindert. Heparin wirkt nun durch Beeinflussung dieser grossen Moleküle und schafft günstige Durchwanderungsbedingungen. So wäre auch zu erklären, dass Heparin relativ lange wirkt. Andererseits könnte man sich eine Besserung vorstellen, namentlich bei peripherer Arteriosklerose, indem gewisse Veränderungen regressiv sind. Für eine Reversibilität sprechen die Versuche von Bevans, Davidson und Kendall[2] am Hund. Nach Steiner und Kendall[3] und Steiner, Kendall und Bevans[4] entsprechen die Gefässveränderungen, wie sie am Hund mit Cholesterin, namentlich in Kombination mit Thiouracil, erzielt werden können, in Verteilung und Morphologie denen des Menschen. Bevans, Davidson und Kendall[2] konnten nun zeigen, dass diese Veränderungen bei Absetzen der schädigenden Kost recht gut wieder sich zurückbilden. Beim Menschen spricht für eine gewisse Reversibilität die Rückbildung von Knötchen unter der Heparintherapie, wie sie Gofman und Mitarbeiter[5] bei Xanthoma tuberosum sahen. Tatsächlich nimmt Gofman und seine Schule[5] als Ursache der Arteriosklerose Fehlen von Heparin oder heparinähnlichen Substanzen an. Wir kommen damit wieder zurück zu den Mastzellen, den eigentlichen physiologischen Heparinträgern, und erinnern uns an ihre anatomische gefässbezogene Lage. Das Verhalten der Mastzellen bei der Arteriosklerose des Menschen bzw. der experimentellen Arteriosklerose wurde noch nicht systematisch untersucht. Ich könnte mir vorstellen, dass hier für das Experiment wie für die humane Pathologie künftige Aufgaben liegen.

Summary

The chemistry of heparin and its occurrence in the organism are briefly explained. Heparin is mainly found in the Ehrlich tissue-mastcells. Their anatomy, topography, physiology, pathology and pathophysiology are dealt with in detail. The mastcells are experimentally established to be the place where heparin is formed and stored. It is now being experimentally and clinically investigated whether and to what extent naturally occuring heparin possesses a function which goes beyond that of a physiological anticoagulant and whether it is of any significance as a growth-inhibitor of tumors. It is further being examined whether naturally occuring heparin has an influence on the formation of connective-tissue groundsubstance and whether it may have an effect on the inhibition of arteriosclerotic vascular changes. The interpretation of these investigations, however, is still more or less speculative.

[1] A. M. Evans, H. K. Ihrig, J. A. Means, W. Zeit und E. R. Haushalter, Amer. J. Clin. Pathol. *22*, 354 (1952).

[2] M. Bevans, J. D. Davidson und F. E. Kendall, Arch. Pathol. *51*, 288 (1951).

[3] A. Steiner und F. E. Kendall, Arch. Pathol. *42*, 433 (1946).

[4] A. Steiner, F. E. Kendall und M. Bevans, Amer. Heart J. *38*, 34 (1949). – Amer. J. Med. *6*, 110 (1949).

[5] J. W. Gofman, H. B. Jones, F. T. Lindgren, T. P. Lyon, H. A. Elliott und B. Strisower, Circulation *2*, 161 (1950). – J. W. Gofman, F. Lindgren, H. Elliott, W. Manth, J. Hewitt, B. Strisower und V. Herring, Science *111*, 166, 186 (1950). – J. W. Gofman, F. T. Lindgren, H. B. Jones, T. P. Lyon und B. Strisower, J. of Gerontology *6*, 105 (1951). – J. W. Gofman *et al.*, Modern Med. *1953*, 119.

Congressus

La Conférence internationale sur les Thromboses et Embolies aura lieu du 20 au 24 juillet 1954 à Bâle, Suisse.

Communications importantes

J. Adams-Ray, Suède, «Réflexe vasoconstricteur dans le système veineux».
F. D'Allaines, France, «Diagnostic précoce clinique et sérologique de la thrombose chirurgicale».
T. Astrup, Danemark, «Fibrinolyse und Thrombolyse».
N. W. Barker, U.S.A., «Anticoagulant Therapy».
G. Bauer, Suède, «Thirteen years of Heparin Therapy in a Swedish Municipal Hospital».
R. Biggs, Angleterre, «The Laboratory Control of Anticoagulant Therapy».
Ch. Brambel, U.S.A., «Anticoagulants in Trauma, Gangrenous Conditions and Frostbites».
K. M. Brinkhous, U.S.A., «Some Systemic Alterations in Clotting Factors Following Local Tissue Injury».
E. Deutsch, Autriche, «Veränderungen und Wechsel der Gerinnungswerte bei Auftreten einer thrombotischen Erkrankung».
R. Fontaine, France, «Traitement chir. des thromboses».
J. W. Gofmann, U.S.A., «The Role of Lipoproteins in the Development of Coronary Heart Disease».
L. B. Jaques, Canada, «The Physiology of Heparin».
E. Jorpes, Suède, «A Century of Research in Blood Coagulation».
M. H. Knisely, U.S.A., «Methods for the Study of the Formation of Thrombi *in vivo*».
K. Link, U.S.A., «Chemistry and Physiology of Dicumarol and its Analogues».
F. Martorell, Espagne, «Traitement anticoagulant de la maladie thrombo-embolique».
E. Maurizio, Italie, «Die antikoagulierende Prophylaxe in der Universitätsfrauenklinik Genua».
P. Meneghini, Italie, «Le traitement fibrinolytique des thromboses et des embolies».
P. A. Owren, Norvège, «The Present State of the Converting and Accelerator Factors in Prothrombin Conversion».
O. A. Perlick, Allemagne, «Das Verhalten der Gerinnungsfaktoren im Ablauf von vegetativen Regulationsstörungen».
A. J. Quick, U.S.A., «The Relation of Coagulation of the Blood to Intravascular Clotting».
E. Rehn, Allemagne, «Bedeutung des Trinkwassers ...».
J. Roskam, Belgique, «Thrombocytenagglutination und deren Folgen».
H. Runge, Allemagne, «Gezielte Prophylaxe der Thrombo-Embolie».
W. H. Seegers, U.S.A., «Fundamental Nature of the Blood Coagulation Mechanism.»
J. P. Soulier, France, «Bilan de 4 ans d'expérience du test de tolérance à l'héparine *in vitro* . . ».
R. Tournay, France, «Priorité et supériorité, par rapport aux anticoagulants, du bandage élasto-compressif . . .».
P. Wetterdal, Suède, «Factors Promoting Thrombosis in more Extensive Gynecologic Operations».
I. S. Wright, U.S.A.
H. P. Wright, Angleterre, «Factors Influencing the Recanalisation of Experimentally Thrombosed Blood-Vessels».
H. Zilliacus, Finlande.

Renseignements et inscriptions auprès du Secrétaire général, Dr W. R. Merz, P.D., Clinique universitaire de Gynécologie et d'Obstétrique, Schanzenstrasse 46, Bâle.

Verlassen Sie sich ohne weiteres auf die ungenauen Resultate der *Wasserhärte*-Bestimmung mit Seifenlösung?

Haben Sie wirklich Zeit, in Ihren *Zementen* und *Klinkern Kalzium*, *Magnesium* und *Eisen* nach den mühseligen gravimetrischen Verfahren zu bestimmen?

Können Sie es sich leisten, *Mangan* in *Ferromangan* oder *Wismut* in seinen *Legierungen* nach zeitraubenden klassischen Verfahren zu bestimmen anstatt durch direkte *Titration* ohne vorherige Abtrennung?

Finden Sie die quantitative Erfassung von *Kalzium* in *Serum* und *Plasma* oder von *Eisen* im *Blut* spielend einfach?

Wenn Sie eine oder mehrere dieser Fragen mit einem **NEIN** beantworten müssen, wenn Sie fortschrittlich gesinnt und neuen Methoden zugänglich sind, wenn Sie von nun an *Sulfat*, *Phosphat*, *Barium*, *Strontium* und eine Reihe anderer *Metalle titrimetrisch* bestimmen wollen, dann versuchen Sie es einmal mit Hilfe der

KOMPLEXONE

Verlangen Sie unseren neuesten *Prospekt* mit genauen *Arbeitsvorschriften.* – Für weitere Auskünfte stehen wir Ihnen jederzeit zur Verfügung.

Wir liefern Ihnen prompt und in grösster Reinheit sämtliche für die komplexometrischen Bestimmungen benötigten

REAGENZIEN

wie *Komplexone*, metallspezifische *Indikatoren* (Murexid, Eriochromschwarz T, Tiron, Phthaleinkomplexon, Brenzkatechinviolett), *Pufferlösungen* und übrige *Chemikalien.*

Aktiengesellschaft vorm. B. Siegfried, Zofingen

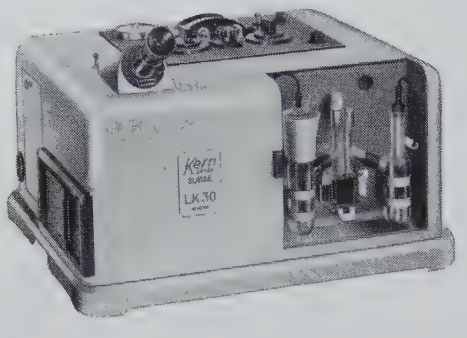
Fabrik chemisch-pharmazeutischer Präparate

**

Mikro-Elektrophoreseapparat Kern

Modell LK 30

mit interferometrischer Ausmessung der Konzentrationsstufen. Exakte und zuverlässige Resultate mit kleinen Substanzmengen (0,4 ccm einer 1–2%igen Lösung). Photographische Registrierung beider Zellkanäle, einfache Bedienung und Auswertung, rasches Arbeiten. Visuelle Überwachung der Fraktionierung, automatische Bildnumerierung. Spezialzelle für Diffusionsversuche.



Anwendungen: Serum und Plasma, Rückenmarkliquor, Organ-Eiweisse, Fermente, Immunisierungsvorgänge, Chemie der Hochmolekularen usw.

Prospekt Med. 505 auf Verlangen.

Kern & Co. AG., Aarau

Werkstätten für Präzisions-Mechanik und Optik Gegründet 1819
Tel. (064) 21112 Telegr. Kern Aarau

Kern AARAU

VIBRO-MISCHER

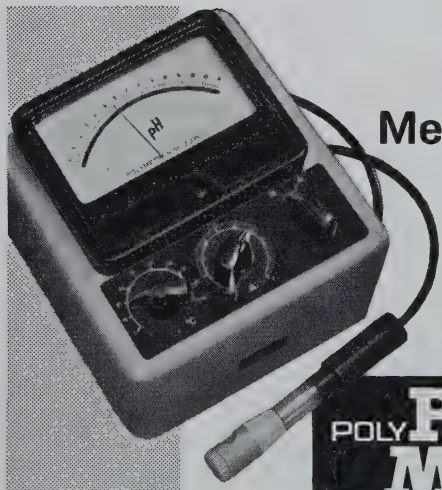
Patente Dr. ing. H. Müller

Das ideale Rührwerk für Laboratorium und Betrieb

Vorteile: Absolut hermetischer Abschluss ohne Stopfbüchse und ohne rotierende Teile. Erhöhte Rührwirkung, Beschleunigung chemischer Reaktionen. – Einfachste Montage. Erhältlich in Grössen von 0,5 l–5000 l.

Verlangen Sie unsere Spezialprospekte für sämtliche Grössen.

AG. FÜR CHEMIE-APPARATEBAU ZÜRICH Ottikerstr. 24, Tel. (051) 28 49 18 / 28 94 80



pH Messgerät Typ 39

POLY P METRON M

Das neue, preiswerte pH-Kleingerät mit Netzanschluss für Labor und Betriebskontrolle. Bruchsichere Einstab-Messkette mit Kunststoff-Armatur; Steckeranschluss für beliebige Glaselektroden. Modernste Schaltelemente und „longlife"-Elektronenröhren garantieren dauernde Betriebssicherheit.

Unsere jahrelange Spezialerfahrung auf dem Gebiete der gesamten pH-Messtechnik steht zu Ihrer Verfügung.

POLYMETRON AG. ZÜRICH

Fabrik elektronischer Apparate
Grubenstrasse 11, Tel. (051) 350.350

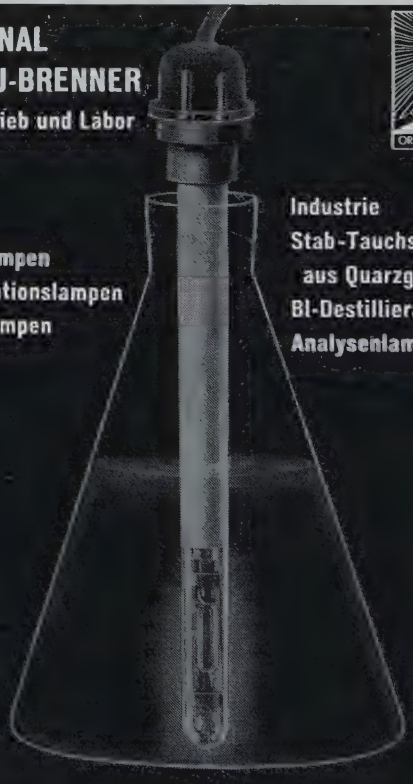
ORIGINAL HANAU-BRENNER

für Betrieb und Labor

ORIGINAL HANAU

Labor
Tauchlampen
Sterilisationslampen
Flutexlampen

Industrie
Stab-Tauchsieder
aus Quarzglas
BI-Destillierapparate
Analysenlampen



OZALID AG ZÜRICH

Flaschengasse 5 Telephon (051) 24 47 57

BIOCHEMICA «ROCHE»

Für die wissenschaftliche Forschung stehen im Rahmen der **Biochemica «Roche»** über **300** Verbindungen aus den nachfolgend angeführten Substanzklassen zur Verfügung:

Aminosäuren

Die folgenden optisch aktiven Aminosäuren werden auf synthetischem Wege durch Spaltung der Racemate hergestellt und sind deshalb auch frei von Spuren homologer Aminosäuren:

D- und L-Alanin: D- und L-Dioxyphenylalanin; D- und L-Isoleucin; D- und L-Leucin; D- und L-Methionin; D- und L-Phenylalanin; D- und L-Tryptophan; D- und L-Valin.

Peptide

Peptone und Proteine

Alkanolamine, Alkylamine

Heterocyclische Amine, Phenylalkylamine

Zucker, Zuckeralkohole, Carbonsäuren

Sterine, Gallensäuren, Gallenfarbstoffe, Carotinoide

Neu eingeführt: Bixin, β-Carotin

Herzglykoside

Purinderivate, Pyrimidinderivate, Pterine

Adenin, Guanin, Hypoxanthin und Xanthin jetzt synthetisch.

Vitamine, Vitaminbausteine und verwandte Verbindungen

Folgende Vitamine werden als Reinsubstanz abgegeben:

(+)-Biotin; β-Carotin; Folsäure; Nicotinsäure; Nicotinsäure-amid; Pantothensaures Calcium; Pantothensaures Natrium; Panthenol; Vitamin A-Alkohol crist.; Vitamin A-Acetat crist.; Vitamin A-Palmitat crist.; Vitamin B_1; Cocarboxylase; Vitamin B_2; Vitamin B_6; Pyridoxamin-dihydrochlorid; Vitamin B_{12}; Vitamin C; Vitamin D_2; Vitamin D_3; DL-α-Tocopherol; DL-α-Tocopherolacetat; DL-α-Tocopherol-phosphorestersaures Natrium; Vitamin K_1.

Pflanzenwuchsstoffe

Krebserregende Substanzen

Hämatologie, Blutgerinnung

Neu eingeführt: Antithrombin-Reagens «Roche»; Thromboplastin-Lösung «Roche».

Reagentien und Hilfsmittel für biologische und klinische Untersuchungen

Zustellung des Biochemica-Kataloges mit Preisliste durch

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. AG. - BASEL

Biochemische Abteilung

HELVETICA CHIMICA ACTA

EDENDA CURAT SOCIETAS CHIMICA HELVETICA

Seit 1918 gibt die Schweizerische Chemische Gesellschaft eine eigene Zeitschrift für reine Chemie heraus, die unter dem Titel «HELVETICA CHIMICA ACTA» erscheint. Die Zeitschrift setzt sich in erster Linie das Ziel, die Ergebnisse der Forschungsarbeit sämtlicher in der Schweiz lebender Chemiker sowie der im Ausland lebenden schweizerischen Chemiker in einer der drei Landessprachen zu veröffentlichen.

Die «HELVETICA CHIMICA ACTA» erscheinen jährlich in 8 Heften mit einem Gesamtumfang von etwa 2300 Seiten. Der Jahrgang beginnt am 1. Februar. Abonnementspreis für den laufenden Band Fr. 80.— plus Porto (Schweiz Fr. 2.50, Ausland Fr. 7.50). Nachlieferungen: Nachdruck I—XIV total $ 350.— plus Porto, Einzelbände $ 25.— plus Porto, ab Band XV Fr. 80.— plus Porto, Einzelhefte Fr. 12.— plus Porto.

Bestellungen sind zu richten an

SCHWEIZERISCHE CHEMISCHE GESELLSCHAFT

VERLAG HELVETICA CHIMICA ACTA · BASEL 7 (Schweiz)

HELVETICA PHYSICA ACTA

Redaktionskomitee: *P. Huber*, Basel – *J. Rossel*, Neuchâtel – *A. Mercier*, Bern – *A. Perrier*, Lausanne – *P. Scherrer*, Zürich – *J. Weigle*, Genève. Redaktion: *M. Fierz*, Universität Basel. Erscheinen seit 1928, jährlich 6 bis 8 Hefte von zusammen etwa 500 bis 600 Seiten. 23×15,5 cm. Jährlich: Fr. 44.–, Ausland Fr. 52.–; Einzelnummer zu Fr. 11.–.

VERLAG BIRKHÄUSER · BASEL/STUTTGART

Pneumatische Regulierungen

für die chemische Industrie

FR. SAUTER A.G., BASEL
FABRIK ELEKTRISCHER APPARATE

SAUTER

ROBUDEN

Die Organotherapie des Ulcus ventriculi und duodeni
Le traitement opothérapique des ulcères gastriques et duodénaux
A medical treatment of ulcus ventriculi and ulcus duodeni
Organoterapia de las úlceras gástricas y duodenales

OSSOPAN

Die Organotherapie mit dem Gesamtknochen jugendlicher Tiere
L'opothérapie à base d'os complet de jeunes animaux
The organotherapy with entire raw hollow bones of young animals
Organoterapia a base de huesos completos de animales jóvenes

RECOSEN

Die spezifisch wirksame Organotherapie mit dem Gesamtherzen
L'opothérapie spécifique avec des extraits de cœur total
The specifically active organotherapy with the entire heart
La opoterapia específica a base de extractos de corazón total

RIPASON

Leber-Totalextrakt zur Behandlung von Hepatopathien
Extrait total de foie pour le traitement des hépatopathies
Total liver extract for the treatment of hepatopathies
Extracto total de hígado para el tratamiento de hepatopatías

ROBA PHARM

ROBAPHARM SOC. DE LABORATOIRE BALE

Ärzte aller Kontinente
anerkennen parmazeu-
tische Spezialpräparate
der Marke

CILAG

CILAG AKTIENGESELLSCHAFT
SCHAFFHAUSEN

DURAND & HUGUENIN AG · BASEL

Spezialfarbstoffe und Spezialprodukte
für den Zeugdruck und die Echtfärberei

Indigosole Marke ges. geschützt
Chromfarbstoffe
Perchromfarbstoffe
Perchromätzfarbstoffe
Seidenätzfarbstoffe supra
Acetylfarbstoffe
Polyacetylfarbstoffe
Aluminiumfarbstoffe
Textilhilfsprodukte

Schweiz. Sprengstoff-Fabrik AG., Dottikon

Militärsprengstoffe Trotyl, Nitropenta, Trinitroresorcin, Tetryl

Sicherheitssprengstoffe Aldorfit, Gelatine-Aldorfit, Dynamit

Zwischenprodukte für die chemische und pharmazeutische Industrie

Benzol, Toluol, Xylol **Technische Benzine**

Lewatit

Vielseitig verwendbare Anionen- und Kationen-Austauscher, jetzt auch für Laboratoriumszwecke in kleinen Mengen erhältlich

Gleichmässig feine Körnung
Hohe Kapazität

Anwendungsvorschriften können angefordert werden

BAYER

»Bayer«
Leverkusen

Nobelpreis für Chemie 1953

PROF. DR. HERMANN STAUDINGER

Makromolekulare Chemie und Biologie

173 Seiten mit 16 Tabellen und 34 Abbildungen im Text und auf 16 Kunstdrucktafeln
Leinen Fr. 18.70

Die Zeitschrift:

Die Makromolekulare Chemie

Schriftleitung: Prof. Dr. **H. Staudinger**

Zurzeit erscheint **Band 12**

Preis der Bände 1 bis 7 (1947–1951) je Fr. 31.50
Preis der Bände 8 bis 12 (1948–1953) je Fr. 25.–

Die Zeitschrift veröffentlicht Beiträge in deutscher, englischer und französischer Sprache. Jeder Beitrag enthält eine Zusammenfassung in einer zweiten Sprache.

Wepf & Co., Verlag, Basel

Recent, Noteworthy Biological and Historical Publications:

Arber: **Goethe's Botany**	$ 2.00
Asmous: **Fontes Historiae Botanicae Rossicae**	$ 1.25
Bailey: **Contributions to Plant Anatomy** (shortly) ca.	$ 7.50
Bawden: **Plant Viruses and Virus Diseases,** third, entirely revised edition	$ 6.00
Browne: **A Source Book of Agricultural Chemistry**	$ 5.00
Browne: **Thomas Jefferson and Scientific Trends**	$ 1.25
Chardon: **Naturalistas en la America Latina**	$ 4.50
Chester: **The Cereal Rusts**	$ 5.50
Condit: **The Fig**	$ 5.50
Copeland: **Genera Filicum – The Genera of Ferns**	$ 6.50
Correll: **Native Orchids of North America**	$ 7.50
Crafts et al.: **Water in the Physiology of Plants**	$ 6.00
Crocker & Barton: **Physiology of Seeds**	$ 6.50
Dachnowski-Stokes: **Peat** (shortly) ca.	$ 5.00
Darrah: **Principles of Paleobotany,** ed. 2 (shortly)	$ 4.75
DeTurk (ed.): **Freedom from Want – A Symposium**	$ 2.00
Elliott: **Manual of Bacterial Plant Pathogens,** ed. 2	$ 6.00
Erdtman: **Introduction to Pollen Analysis**	$ 6.00
Ewan: **Vegetation of Rocky Mountains** (shortly) ca.	$ 6.00
Finan: **Maize in the Great Herbals**	$ 3.00
Frear: **Cat. of Insecticides and Fungicides,** 2 vols	$12.00
Fulford: **The Genus Bazzania in C. and S. America.**	$ 5.00
Goodspeed: **The Genus Nicotiana** (shortly) ca.	$12.50
Graustein: **Nuttall's Travels**	$ 3.00
Guilliermond: **Cytoplasm of the Plant Cell**	$ 5.00
Gundersen: **Families of Dicotyledons**	$ 4.75
Hoagland: **Inorganic Nutrition of Plants**	$ 4.75
Howard: **Luther Burbank**	$ 3.75
Howes: **Vegetable Gums and Resins**	$ 5.50
Jack: **Biological Field Stations of the World**	$ 2.50
Jessen: **Botanik der Gegenwart und Vorzeit**	$ 6.00
Johansen: **Plant Embryology**	$ 6.00
Kelley: **Mycotrophy – Biology of Mycorrhizae**	$ 5.00
Knight: **Dictionary of Genetics**	$ 4.50
Krelage: **Three Centuries of Flowering Bulbs in the Netherlands** (shortly) ca.	$ 7.50
Lanjouw (ed.): **Bot. Nomenclature and Taxonomy**	$ 2.50
Lawrence et al.: **Plant Genera – A Symposium**	$ 2.00
Linnaeus: **Philosophy of Botany** (shortly) ca.	$ 7.50
Merrill: **Merrilleana – Selected General Writings.**	$ 4.00
Merrill: **Botany of Cook's Voyages** (shortly) ca.	$ 4.00
Moldenke: **Plants of the Bible**	$ 7.50
Murneek et al.: **Vernalization and Photoperiodism.**	$ 4.75
Nickerson et al.: **Biology of Pathogenic Fungi**	$ 5.50
Rafinesque: **A Life of Travels**	$ 2.50
Reed: **Jan Ingenhousz – Plant Physiologist**	$ 3.00
Reed: **A Short History of the Plant Sciences** (to be reprinted shortly)	$ 6.00
Rickett: **R. Botanical Expedition to New Spain**	$ 2.50
Saint-Hilaire: **Voyages au Brésil et Paraguay**	$ 2.00
Sarton: **A Guide to the History of Science**	$ 7.50
Schopfer: **Plants and Vitamins**	$ 5.50
Smith et al.: **Manual of Phycology**	$ 7.50
Stevens: **Disease in Plants**	$ 4.75
Stevens: **Botanical Publication and Other Essays**	$ 2.00
van Dillewijn: **Botany of Sugarcane**	$ 6.00
Vavilov: **The Origin of Cultivated Plants**	$ 7.50
Verdoorn (ed.): **Plants and Plant Science in Latin America**	$ 6.00
Verdoorn: **Linnaeus and his Time** (shortly) ca.	$ 7.50
Verdoorn (ed.): **World List of Biological Institutions and Societies** (shortly) ca.	$ 7.50
Verdoorn (ed.): **Chronica Botanica, an Int. Collection of Studies in the Method and History of Biology and Agriculture** (annual subscription)	$ 7.50
Verdoorn (ed.): **Biologia II**	$ 4.75
Waksman: **The Actinomycetes**	$ 5.50
Wallace et al.: **Trace Elements in Plant Physiology**	$ 4.50
Went: **The Control of Plant Growth** (shortly) ca.	$ 5.00
Willis: **The Birth and Spread of Plants**	$ 6.00
Withner: **Manual of Orchidology** (shortly) ca.	$ 7.50
Wulff: **Historical Plant Geography**	$ 5.00
Wyman: **Arboretums of North America**	$ 1.50

Catalogue on Request

THE CHRONICA BOTANICA CO.

International Plant Science Publishers

WALTHAM 54, MASSACHUSETTS, U.S.A.

Basel: Verlag Wepf & Co.
Groningen: N. V. Erven P. Noordhoff.
London, W. C. 2: Wm. H. Dawson and Sons, Ltd.